Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin
Abteilung für Innere Medizin mit
Schwerpunkt Gastroenterologie
Leiter: Prof. Dr. med. E.O. Riecken

UNTERSUCHUNG ZUM EINFLUSS EINER ELEMENTARDIÄT AUF STRUKTUR UND FUNKTION MENSCHLICHER JEJUNALMUCOSA

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Regina Ribbe, geb. Weidner
aus Leipzig
1985

UNIV.
LEIDEN

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin
Abteilung für Innere Medizin mit
Schwerpunkt Gastroenterologie
Leiter: Prof.Dr.med. E.O. Riecken

UNTERSUCHUNG ZUM EINFLUSS EINER ELEMENTARDIÄT AUF STRUKTUR UND FUNKTION MENSCHLICHER JEJUNALMUCOSA

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Regina Ribbe, geb. Weidner
aus Leipzig

Referent: Prof. Dr. E. O. Riecken

Korreferent: Prof. Dr. K. E. Hampel

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 25.3.1985

Liste der benutzten Abkürzungen

Chron. entzündl. Darmerkr.	=	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CI	=	Curie
cpm	=	counts per minute
Col. ulc.	=	Colitis ulcerosa
dpm	=	desintegration per minute
d	=	Tage
DMF	=	Dimethylformamid
DPP IV	=	Dipeptidylpeptidase IV
ECR	=	Extrazellulärraum
Ele.-D.	=	Elementardiät
GIP	=	gastric inhibitory polypeptide
ICR	=	Intrazellulärraum
IVA	=	in-vitro-Akkumulation
J.	=	Jahr(e)
kcal.	=	Kilokalorie(n)
KK	=	Kontrollkollektiv
K_m-Wert	=	Michaelis-Menten-Konstante
MAS	=	Malabsorptionssyndrom
Mon.	=	Monat(e)
mMol	=	Millimol
mOsmol	=	Milliosmol
n.s.	=	nicht signifikant
PEG	=	Polyäthylenglykol
Phe	=	Phenylalanin
SEM	=	standard error means
SPV	=	Selektive proximale Vagotomie
Wo.	=	Woche(n)
V_{max}	=	maximale Reaktionsgeschwindigkeit

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547201_0001

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	7
2.	PATIENTENGUT UND METHODEN	11
2.1.	Patienten	11
2.2.	Zusammensetzung der verwandten Elementardiät Survimed®	22
2.3.	Patientenvorbereitung zur Biopsiegewinnung	22
2.3.1.	Biopsieentnahme mittels Quintonsonde	23
2.3.2.	Multibiopsiesonde nach Quinton (7 mm)	23
2.4.	Probenverarbeitung	24
2.5.	Mikrodissektion	24
2.5.1.	Technik	24
2.5.2.	Vermessung der Zotten mit dem halbautomatischen Bildanalysesystem ASM (Leitz)	25
2.5.2.1.	Der Meßtisch	26
2.5.3.	Berechnungen	26
2.6.	Histologie	27
2.7.	In-vitro-Akkumulation	27
2.7.1.	Prinzip	27
2.7.2.	Durchführung	27
2.7.3.	Background und Standard	28
2.7.4.	Vorbereitung zur Ermittlung des Extrazellulärraums	29
2.7.5.	Berechnung der in-vitro-Akkumulationsraten	29
2.7.5.1.	Verwendung von C^{14}-Phenylalanin und C^{14}-PEG (Polyäthylenglykol)	29
2.7.5.2.	Doppelmarkierung einer Probe mit H^3-Phenylalanin und C^{14}-PEG	32
2.8.	Vergleich mit Originaldaten von Patienten mit Morbus Crohn unter Normalkost (Himmer, 1982)	34
2.9.	Histochemie	34
2.9.1.	Neutrale α-Glucosidase	34
2.9.2.	Lactase/ß-Glucosidase	35
2.9.3.	Nachbehandlung bei α- und ß-Glucosidase	35

2.9.4.	Dipeptidylpeptidase IV (DPP IV)	36
2.9.5.	Mikrodensitometrie des fertigen Reaktionsprodukts am Schnitt	36
2.10.	Auswertung	37
3.	ERGEBNISSE	39
3.1.	Mikrodissektion	39
3.1.1.	Vergleich des Crohn- und Colitis ulcerosa-Kollektivs unter Elementardiät mit dem sog. Kontrollkollektiv (KK)	39
3.1.2.	Vergleich des Crohn- und Colitis ulcerosa-Kollektivs unter Elementardiät mit dem glutenfrei ernährten Spruekollektiv	42
3.1.3.	Vergleich der unbehandelten Sprue-Patienten mit dem sog. Kontrollkollektiv (KK), den Crohn- und Colitis ulcerosa-Patienten unter Elementardiät sowie den Sprue-Patienten unter glutenfreier Kost	42
3.2.	Histologie	43
3.2.1.	Morphometrie des Resorptionsepithels	43
3.2.2.	Qualitative histologische Beurteilung	44
3.3.	Lupenmikroskopische Beurteilung	44
3.4.	In-vitro-Akkumulationsraten für radioaktiv markiertes L-Phenylalanin	48
3.5.	Vergleich zwischen Crohn-Patienten unter Elementardiät und Crohn-Patienten unter Normalkost	49
3.6.	Histochemie	51
3.7.	Korrelation zwischen Zottenoberfläche und Akkumulationsraten für radioaktiv markiertes L-Phenylalanin	55
4.	DISKUSSION	56
5.	ZUSAMMENFASSUNG	63
6.	LITERATURVERZEICHNIS	65
7.	ANHANG	77
7.1.	Tabelle 7	77
7.2.	Tabelle 8	84

7.3. Tabelle 9 89
7.4. Tabelle 10 90
7.5. Vorbereitung des Krebs-Henseleit-Puffers zur in-vitro-Akkumulation von L-Phenylalanin 91

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Nahrungsbestandteile in weitgehend aufgeschlossener Form, sogenannte Elementardiäten finden zunehmend klinische Anwendung. Sie werden erfolgreich in der perioperativen Ernährung, beim Auftreten postoperativer Darmfisteln (Bury et al., 1971; Göschke, 1978), unter Bestrahlungs- und Zytostatikatherapie (Mohiuddin u. Kramer, 1978; Miller et al., 1978) sowie vorallem in der Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen eingesetzt (Riecken, 1978; Steinhardt et al., 1978).
In Bezug auf das Resorptionsorgan für diese Kostform, den Dünndarm, stellt sich die Frage, ob Elementardiäten definierte Veränderungen von Struktur und Funktion der Mucosa hervorrufen und ob diese einem bestimmten Adaptationsmuster unterworfen sind.
Zur Wirkung dieser Kostform auf den normalen menschlichen Dünndarm liegen bisher erst wenige Daten zur Funktion und nur eine Untersuchung vor, welche auch strukturelle Befunde beschreibt (Hoensch et al., 1984). Die bislang mitgeteilten tierexperimentellen Daten lassen nur bedingt Rückschlüsse auf die Verhältnisse beim Menschen zu und ergeben, insbesondere die Morphologie betreffend, zum Teil widersprüchliche Befunde (Mohiuddin u. Kramer, 1978; Miller et al., 1978; Ferguson et al., 1980; Lorenz-Meyer et al., 1980; Lehnert, 1979; Nelson et al., 1978; Ecknauer et al., 1981).
Hoensch et al. beschreiben bei Normalpersonen nach siebentägiger Elementardiätbehandlung neben einer deutlichen Erniedrigung der Monooxygenaseaktivität histologisch eine Zottenhöhenreduktion bei unveränderter Kryptentiefe. Unter Anwendung einer qualitativen stereomikroskopischen Analyse der Mucosa findet sich eine Verbreiterung und Verschmelzung der Zotten. Aus diesen Befunden läßt sich kein allgemeiner Schluß auf einen positiven oder negativen Effekt der Elementardiät auf Struktur und Funktion der gesunden Mucosa ziehen.
Abgesehen von der Tatsache, daß die therapeutische Alternative zur Elementardiät, die parenterale Ernährung, zur Mucosaatrophie führen würde (Hughes et al., 1978), lassen die bisherigen

Befunde zur Wirkung von Formeldiäten bei erkrankten Personen jedoch möglicherweise ungünstige Auswirkungen auf die Dünndarmschleimhaut vermuten. So fanden sich bei Tumorpatienten eine verminderte D-Xylose-Aufnahme zusammen mit einer eingeschränkten Gallesekretion (Weiner et al., 1980), Sprue-Patienten zeigten unter Elementardiät keine Besserung des histologischen Schleimhautbildes (Russell et al., 1979).
Schließlich wurden bei verschiedenen Patientengruppen unterschiedlich ausgeprägte Veränderungen der intestinalen Keimflora (Berg et al., 1972; Bounous u. Devroede, 1974; Crowther et al., 1974; Bornside u. Cohn, 1975; Finegold u. Sutter, 1978; Ruckdeschel, 1978; Young et al., 1979) und eine verminderte Darmmotilität (Conell, 1978) mitgeteilt. Leider sind alle bisher mitgeteilten Patientenuntersuchungen nicht gut miteinander vergleichbar. Dies liegt vor allem an methodischen Unterschieden, welche sowohl die Technik der Biopsieauswertung - zum Beispiel das Fehlen dreidimensionaler morphologischer Analysemethoden - als auch unterschiedliche Applikationszeiträume bei verschiedenen Elementardiätformen betreffen.

Neben der mehr von theoretischem Interesse motivierten Frage, welchen Einfluß Elementardiät auf die morphologische und funktionelle Integrität der Mucosa von Gesunden besitzt, stellt sich daher vor allem das praktische Problem, ob diese Kostform nicht gerade für diejenigen Patienten, bei denen sie am häufigsten zur Anwendung kommt, nämlich bei Crohn- und Colitis ulcerosa-Patienten, einen funktionell nachteiligen Einfluß auf die nicht entzündlich veränderten Mucosaanteile ausübt. Dieser Fragestellung wird in der vorliegenden Arbeit nachgegangen. Dabei sind für den Aufbau der Studie und die Interpretation der Ergebnisse folgende Gesichtspunkte zu berücksichtigen gewesen: Naturgemäß besteht bei Gesunden gegenüber einer mindestens zweiwöchigen Elementardiäternährung eine geringe Compliance; ein Umstand, der die Erstellung eines gesunden Kontrollkollektivs mit dieser Kostform erschwert. Wir haben daher auf ein solches Kollektiv verzichtet und Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, welche aus klinischer Indikation

Elementardiät erhalten hatten, einer früheren im eigenen Arbeitskreis methodisch gleichartig untersuchten und nach Aktivitätsgrad der Erkrankung vergleichbaren Patientengruppe ohne Elementardiät (Himmer, 1982) gegenübergestellt. Als interner Standard für die angewendeten Analysemethoden bei den Biopsien dienten einerseits Spruepatienten mit dem typischen Bild der "flachen" Schleimhaut, andererseits Personen, die zwar aus klinischer Indikation biopsiert worden waren, deren Störung jedoch aufgrund fehlender pathologischer Befunde als funktionelles Darmsyndrom interpretiert werden muß.
Die beiden letzten Gruppen hatten keine Elementardiät erhalten.
Für die Prüfung der Elementardiätwirkung sind ausschließlich Patienten mit mindestens zweiwöchiger Ernährungsdauer untersucht worden, denn aus tierexperimentellen Studien ist bekannt, daß die adaptativen strukturellen und funktionellen Veränderungen der Mucosa erst nach diesem Zeitraum voll entwickelt sind (Nelson et al., 1978; Lehnert, 1979; Lorenz-Meyer et al., 1980; Ecknauer et al., 1981). Ein wesentlicher weiterer Gesichtspunkt für die Planung der vorliegenden Studie war das Bestreben, die Anzahl der für die strukturellen und funktionellen Analysen der jejunalen Mucosa erforderlichen Biopsien möglichst gering zu halten. Daher sind Methoden mit minimalem Gewebebedarf zur Anwendung gekommen: Mit maximal 10 - 15 mg Gewebe, d.h. mit vier mittels der Quintonsonde entnommenen Biopsiepartikeln pro Patient wurden die Histologie mit Morphometrie, die dreidimensionale Strukturanalyse der Mucosaarchitektur in Form der Mikrodissektion mit nachfolgender Morphometrie und Berechnung von Oberflächenparametern und - zur funktionellen Analyse - die in-vitro-Akkumulation aktiv zu resorbierender Aminosäuren (hier radioaktiv markiertes L-Phenylalanin) sowie die quantitative "in situ"-Charakterisierung von Bürstensaumenzymen durchgeführt. Als Ausschlußkriterium für die Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung wurde ein makroskopisch erkennbarer Befall des Entnahmeortes der Biopsien im proximalen Jejunum angesehen.
Die Interpretation der morphologischen und funktionellen Parameter der Mucosa hat dennoch zu berücksichtigen, daß diskrete

Schleimhautveränderungen außerhalb des makroskopisch befallenen Darmsegments insbesondere beim Morbus Crohn aber möglicherweise auch bei der Colitis ulcerosa auftreten können (Shyner u. Drury, 1962; Salem et al., 1964, 1965; Jankey u. Price, 1969; Aluwihare, 1971; Sadikali, 1971; Chakravarti et al., 1973; Franklin u. Rosenberg, 1973; Pena u. Truelove, 1973; Ferguson et al., 1974, 1975; Goodman et al., 1976; Dunne et al., 1977; Kraft, 1978; Arvanitakis, 1979; Dvorak et al., 1979; Lorenz-Meyer et al., 1980; Himmer, 1982; Scully et al., 1982).

2. PATIENTENGUT UND METHODEN

2.1. Patienten

30 Patienten wurden untersucht, von diesen kamen 5 zu einer Kontrollbiopsie, so daß insgesamt 35 Biopsien beurteilt wurden. Die Patientenkenndaten sind in Tabelle 1a - e zusammengestellt.

Folgende Patientengruppen wurden gebildet:

1. Patienten (Tabelle 1a, Nr. 1 - 10), die ohne organisch faßbare Ursache an Diarrhoen bzw. unter abdominellen Beschwerden litten, welche sich durch Ausschlußuntersuchungen als funktionelles Darmsyndrom herausstellten. Primäre Ausschlußkriterien waren: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Sprue, Magendarmresektion, Strahlenschädigung, exokrine Pankreasinsuffizienz und medikamentenpflichtiger Diabetes mellitus.
   Diese Patienten hatten normale Kost zu sich genommen und dienten als sogenanntes Kontrollkollektiv (KK).
2. Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen:
2.1. Patienten (Tabelle 1b, Nr.11 - 17) mit Morbus Crohn, die Elementardiät zwischen zwei Wochen und sechs Monaten als einzige Nahrungsform zu sich nahmen.
2.2. Patienten (Tabelle 1c, Nr. 19 - 21) mit Colitis ulcerosa, die zwischen vierzehn und siebzehn Tagen Elementardiät erhalten hatten.
3. Patienten mit spruetypisch umgebauter Schleimhaut -
3.1. vor glutenfreier Ernährung (Tabelle 1d, Nr. 22 - 29) und
3.2. einige Wochen nach Beginn glutenfreier Ernährung (Tabelle 1e, Nr. 30 - 35)
4. Zum Vergleich herangezogene Daten aus der Dissertation von Karl-Joachim Himmer (1982):
4.1. Patienten mit Morbus Crohn unter Normalkost (n = 8) - hierzu wurde auch die Patientin Nr. 18 aus dem eigenen Untersuchungsgut gezählt.

4.2. Ein Kontrollkollektiv unter Normalkost (n = 13), dessen Originaldaten hier zum Vergleich mit dem oben genannten eigenen Kontrollkollektiv und dem Kollektiv chronisch entzündlicher Darmerkrankungen unter Elementardiät herangezogen wurde.

Tabelle 1a

Sogenanntes eigenes Kontrollkollektiv

Nr.	Geschl.	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Erkrankungsangaben	Medikamente
1	m	39	180	82	Funktionelle Diarrhoen seit 6 Mon. 4 - 6 x /d, keine pathologischen Befunde	keine
2	m	40	180	61	Funktionelle Diarrhoen seit 1 J. 2 - 4 x /d, z.T. obstipiert, Z.n. Ulcus ventr. vor 1/2 J., Z.n. M. Bang vor 5 J.	Gelusil Lac Tofranil 1d
3	m	59	165	59	Diarrhoen Leberzirrhose mit portaler Hypertension	Codein, Sab simplex, Aldactone 150 mg/d Baycaron
4	m	39	179	71	Diarrhoen seit Spanienreise vor 2 Mon. bei negativer Stuhlbakteriologie, Z.n. akuter Pankreatitis vor 2 J., laborchemisch keine path. Maldigestionsparameter, Z.n. Semikastratio bei embr. Hodencarcinom	keine
5	m	24	185	59	Diarrhoen nach Asienreise vor 1/4 J. bis zu 12 x /d, negative Bakteriologie, Virologie, Serologie	keine
6	w	39	158	46	Sekretorische Diarrhoen seit 6 Mon. 2 - 7 x /d, wechselnd erhöhtes Stuhlgewicht, IgG erniedrigt, path. Lactosebelastungstest	Aplona 2 x 1 Eßlöffel /d

Tabelle 1a — Fortsetzung Sogenanntes eigenes Kontrollkollektiv (KK)

Nr.	Geschl.	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Erkrankungsangaben	Medikamente
7	w	26	168	58	Diarrhoen seit 10 Mon., Aufnahme wegen akuter interstitieller Nephritis, Kreatininwerte während stat. Aufenthalt wieder im Normbereich, chron. rez. Urtikaria	Tavegil Pro-Actidil
8	w	70	154	45	Rezidivierende Diarrhoen seit 3 Mon., einzig pathologisch: Xylosebelastungstest, Z.n. Cholezystektomie vor 5 J.	Ferro 66 3 x 1 /d
9	w	75	180	74	Diarrhoen abwechselnd mit längeren Phasen normaler Stuhlentleerung seit Mon., Z.n. Radiatio bei Collum-Ca vor 1 J., Endoskop., röntg. Untersuchung o.B., v. 2 J. Diabetes entdeckt, gut eingestellt mit Diät, Herzinsuffizienz., Angina pectoris, Z.n. Herzinfarkt vor 6 J.	Corovliss Clinovir Lexotanil 12 BE
10	w	48	172	37	Diarrhoen, einzig pathologisch, teilweise erhöhtes Stuhlgewicht bis 700 g, Ulcus ventriculi, Harnwegsinfekt	Clamoxyl 4 x 1 /d Gelusil liquid

Tabelle 1b

Morbus Crohn unter Elementardiät

Nr.	Geschl.	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Erkrankungsangaben	Medikamente/Diät
11	m	30	176	56	Vor 13 J. Resektion term. Ileum (60 cm) und Hemicolektomie rechts, vor 3 J. erneut Resektion von 15 cm Ileum, Aufnahmegrund: neuer Schub (Schmerzen, 6 x /d Stuhl), Stenose von C. transversum, C. descendens, Fistel ausgehend v. C. transversum, mikrozytäre Anämie. Insgesamt Besserung unter Elementardiät	16 d Survimed 9 x 1 Btl. Ferro forte 1 x 1
12	m	26	179	61	Vor 10 J. periproktitischer Abszeß, Analfistel, v. 6 J. Ulcus duodeni, v. 11 Mon. krampfartige Unterbauchschmerzen ohne path. Organbefund, v. 8 Mon. Behdlg. mit Clont bei fragl. Amöbiasis, v. 6 Wo. Darmkrämpfe, 2 x /d voluminöser Stuhl, vor 3 Wo. Dünndarmileus - Ileumresektion (56 cm), Hemicolektomie re. (24 cm)	p. op. 21 d Survimed 8 x 1 Btl.
13	m	44	174	90	Seit 5 J. Analfistel, Abszesse Durchfallsperioden mit Schmerzen, seit 5 Mon. perianal Fisteleiterung, Stuhl 3 - 5 x /d, kein	11 Wo. Survimed 6 x 1 Btl. Dociton 3 x 40 mg Moduretik 1 x 1

Tabelle 1b

Fortsetzung Morbus Crohn unter Elementardiät

Nr.	Geschl.	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Erkrankungsangaben	Medikamente
					Blut, kein Schleim, Rö.: Colonbefall ohne C. ascendens, term. Ileum befallen, Rektoskopie v. 4 Mon.: aphtoide Läsionen, histologisch Epitheloidzellgranulome. Antrumgastritis, Hypertonie. Beschwerden nur von Seiten der perianalen Fistel.	Gelusil Lac
14	m	32	178	56	Erkrankung seit Appendektomie vor 5 J., Z.n. Hemikolektomie re. v. 5 J. sowie Ileumresektion, Jejunosigmoideostomie vor 3 J. - 1,2 m Dünndarm erhalten, seit 4 Wo. erneut schmerzhafte Diarrhoen 6 x /d, Stenose im Colon sigmoideum, unter Therapie nur Besserung der Schmerzsymptomatik - 2 Mon. später Op wegen des Colon sigm.befalls	6 Mon. Survimed, 6 x 1 Btl. seit 2 Mon. zusätzlich Brei, Suppen, Urbason 8 mg, Azulfidine 3 x 2 g
15	m	23	180	65	Krankheitssymptome seit 7 J., Z.n. Abszeßspaltung an der linken Flanke v. 5 Mon., 2 enterocutane Fisteln bleibend unter Therapie, gesamtes Colon und Rektum befallen, - 2 Mon. später Op wegen Fisteleiterung und zunehmender Verschlechterung des Befindens	4 Mon. Survimed 6 x 1 Btl. Azulfidine 3 x 2 g
16	w	28	160	45	Seit 5 Mon. Krämpfe bei Defäkation, breiiger Stuhl, seit 3 Wo. bis zu 10 x /d z.T. blutig, Gelenkschmerzen, röntgenologisch Transversum, Descendens und Sigmoid	8 d Survimed 8 d parenteral ernährt Urbason 32 g

Tabelle 1b

Fortsetzung Morbus Crohn unter Elementardiät

Nr.	Geschl.	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Erkrankungsangaben	Medikamente
					befallen, rektoskop. aphtoide Läsionen Analfissur, unter Behandlung Rückgang der Symptomatik	Azulfidine 3 x 2 g
17	w	29	152	46	Verlauf seit 9 J.: ständig breiiger Stuhl 5 x /d z.T. blutig-schleimig, vor 4 J. Spaltung einer transsphinkt. u. rectovaginalen Fistel, vor Aufnahme Stuhlfrequenz 10 x /d, Befall: Colon transversum und descendens, - 2 J. später Kolektomie links- (epitheloidzellige Granulome)	16 d Survimed 6 x 1 Btl. zuvor 7 d parenteral Urbason 24 mg Azulfidine 3 x 2 g
					Morbus Crohn ohne Elementardiät	
18	w	31	176	48	Z.n. Hepatitis B vor 11 J., Z.n. SPV bei chron. Ulcera duodeni vor 2 J., 10 kg Gewichtsverlust in 2 J., seit 8 Wo. breiiger Stuhl 1 x /d, mit Leibschmerzen. Rö.: String sign, Übergang Jejunum-Ileum, Ileum distal, Gesamteiweiß vermindert.	keine

Tabelle 1c

Colitis ulcerosa unter Elementardiät

Nr.	Geschl.	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Erkrankungsangaben	Medikamente/Diät
19	m	46	176	61	Z.n. Ruhr vor 33 J., Colitisverlauf: 9 J., seit 5 Wo. bis zu 15 x /d blutig-schleimiger Stuhl, Gewichtsverlust von 10 kg, distal. Colon descendens, Sigma, Rektum bef. Rektoskop. blutende, ulzerierte, pseudopolypöse Schleimhaut, Besserung unter Behandlung	14 d Survimed 6 x 1 Btl. Urbason 20 mg Azulfidine 3 x 2 g Ferrum
20	m	66	168	64	COLD, Colitisverlauf 2 J., vor 6 Wo. erneut bis zu 14 x/d wäßriger, blutiger Stuhl, Befall von Sigma, Rektum, Pericholangitis, Rektoskop. floride ulzerierende Colitis, Besserung der Symptome unter Therapie	17 d Survimed 6 - 8 Btl. Urbason 24 mg Azulfidine 3 x 2 g Clamoxyl. 4 x 1 Tbl. Euphyllin, Lexotanil, Valoron
21	w	30	168	57	Vor 3 Mon. kurz vor Entbindung 1 Wo. flüssiger, blutiger Stuhl 10-20 x /d, seit 3 Wochen erneute Symptomatik. Rektoskop. eitrig ulzerierte Colitis, Besserung unter Behandlung	14 d Survimed 6 - 8 Btl. /d

Tabelle 1d

Spruekollektiv vor glutenfreier Ernährung

Nr.	Geschl.	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Erkrankungsangaben	Medikamente/Diät
22	m	43	166	62	Seit 10 J. ständig viel breiiger Stuhl, starke Blähungen, Gewicht konstant	Intestofam Talcid
23	m	53	182	59	Diarrhoen seit frühester Jugend, 5 kg Gewichtsverlust in den letzten 3 Mon., schwere Polyneuropathie, Osteomalazie, schweres MAS	AT 10, Calzium Pankreon-Pulver 6 x 1 Eßl.
24	m	49	178	62	Diarrhoen seit 4 Mon., seitdem 5 kg Gewichtsverlust, Leistungsknick, MAS, Folsäuremangel, meg. Anämie, Hepatitis unklarer Genese	seit 2 Tagen Folsäure und Aquocytobion i.m. Dihydergot-Tropfen
25=24	m	49	178	65	Geringe klin. Besserung des Gewichts u. der Anämie, weiterhin Diarrhoen (Lupenmikroskopisch deutlichere Zottenatrophie, spätere klinische Kontrolle zeigte eindeutige Besserung des Pat.befindens nach glutenfreier Kost)	seit 5 Wo. Folsäuresubst. Ferrum 1 x 1 Kps./d, Polybion 3 x 20 Trpf., Dihydergot-Trpf.
26	m	33	192	71	Seit 15 J. rez. Diarrhoen, seit 4 Mon. Verschlimmerung, Gewichtsverlust, pathologischer Xylosetest; DD: Sprue, diffuser Crohn	8 mg Urbason schlackenarme Kost

Tabelle 1d — Fortsetzung Spruekollektiv vor glutenfreier Ernährung

Nr.	Geschl.	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Erkrankungsangaben	Medikamente/Diät
27	w	67	170	46	Seit 15 J. breiiger Stuhlgang, Blähungen, 5 kg Gewichtsverlust in 6 Mon., MAS, Z.n. Hepatitis vor 37 J., vor 15 J. laparoskopischer Verdacht auf chron. Hep.; art. Hypertonus, Angina pectoris, Niereninsuffizienz (Kreatinin 140 µmol/l) mit Proteinurie (2,7 g/d), Serumeiweiß normal	Lanicor 1 x 1 Corovliss, Dociton 2 x 40 mg Calzium, Folsan 2 x 1 /d Vigorsan 1000 1 x 3 /d Vit. B-Komplex Lactosefreie Kost
28	w	45	156	50	Neigung zu Diarrhoen seit J., Griechenlandaufenthalt vor 6 Wo. Verschlimmerung: 5 - 6 x Stuhl/d Steatorrhoe (30 g/d)	1 Wo. glutenfrei Calzium, Folat 3000 E Vit. D/d
29	w	43	166	46	In der Kindheit Neigung zu Diarrh. Seit 5 J. Diarrhoen bis zu 10 x /d, Meteorismus, Flatulenz, seit 2 Mon. 4 kg Gewichtsabnahme, stat.: Stuhlgewicht wiederholt 1000 g/d, Steatorrhoe (80 g/d)	keine

Tabelle 1e — Spruekollektiv unter mehrwöchiger glutenfreier Kost

30=22	m	43	166	64	Klin. Besserung, Stuhlfrequenz und -konsistenz normalisiert	glutenfrei seit 14 Wochen
31=23	m	53	182	63	Stuhlnormalisierung, Gewichtszunahme, noch manchmal Zuckungen, Dysästhesie	glutenfrei und lactosefrei 4 1/2 Mon.

Tabelle 1e Fortsetzung Spruekollektiv unter mehrwöchiger glutenfreier Kost

Nr.	Geschl.	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Erkrankungsangaben	Medikamente/Diät
32=26	m	33	192		Klin. Besserung, (lupenmikroskop.: deutlich verbesserter Zottenaufbau)	glutenfrei 10 Mon. 8 mg Urbason /d
33	m	41	179	52	Vd. a. Dermatitis herpetiformis Duhring - einh. Sprue, seit 5 J. Neigung zu Diarrhoen,seit 5 Mon. Oberbauchbeschwerden, schmerzhafte Bläschen an Gesicht, Gelenken, 2 - 7 x /d wäßriger Stuhl	glutenfrei
34=27	w	67	170	49	Stuhlnormalisierung, Gewichtszunahme, Z.n. Lungenödem mit Atemstillstand, Reanimation, transitorischer ischämischer Attacke vor 4 Wochen	Digimerck 1x1 /d Dociton 3x40 mg/d Corovliss, Lasix 40 mg /d Folsan 1 x 1, Ferrum 1 x 1, Vigorsan 3 x 1000 E /d, Calzium glutenfrei 8 Wo.
35	w	31	151	46	Seit 8 Mon. Stuhl breiig, 4 x /d, 5 kg Gewichtsverlust, zuvor seit J. 1 x /d, vor 5 Mon. Beinödeme, externe Diagnostik: Zottenatrophie, unter glutenfreier Kost Stuhlnormalisierung und Gewichtszunahme, normochrome Anämie	Cytobion i.m. Folsan 3 x 1 /d glutenfrei

2.2. Zusammensetzung der verwandten Elementardiät (Survimed ®)

100 g der Diät enthalten:

13,7 g Poly- und Oligopeptide,
3,7 g Sonnenblumenöl und
2,2 g Linolsäure
- zusammen also 5,9 g Fett
an Kohlenhydraten 75,3 g Dextrine

Es ergeben sich 399 kcal/100 g Diät.
Zusätzlich haben 100 g 1,80 mg Eisen, 0,30 mg Thiamin und je nach Geschmacksrichtung (Tomatensuppe, Ochsenschwanzsuppe, Banane oder Karamel) 37,0; 27,8 oder 9,2 mMol Natrium, 14,8 oder 9,2 mMol Kalium und 261 bzw. 184 mg Calzium.
Die Osmolalität dieser Diät ist vergleichsweise niedrig, sie beträgt 400 mOsmol/l. Bei anderen kommerziell erhältlichen Diäten beläuft sie sich auf bis zu 870 mOsmol/l. Die Patienten erhielten 6 bis 9 Beutel Survimed ® á 90 g pro Tag.
Somit ergibt sich eine tägliche Energiezufuhr von

2150 - 3232 kcal

mit 74 bis 111 g Protein, 32 bis 48 g Fett und 406 bis 605 g Kohlehydraten. Täglich wurden durch die Diät ungefähr 150 bis 200 mMol Natrium, 50 bis 75 mMol Kalium, 140 bis 220 mg Calzium und 9,7 bis 14,6 mg Eisen zugeführt (Canzler, 1979).

2.3. Patientenvorbereitung zur Biopsiegewinnung

Die Patienten gaben nach Aufklärung über Indikation und Risiko der Untersuchung ihr schriftliches Einverständnis. Nach aktueller Kontrolle von Quickwert und partieller Thromboplastinzeit (PTT), Blutbild und Thrombozyten bekamen die Patienten am Abend vor der Untersuchung nur noch flüssige Kost und blieben danach nüchtern.
Zwischen 7^{30} h und 9^{30} h wurde die Sonde in den Magen geschoben, dann wanderte sie bei entsprechender Lagerung der Schwerkraft folgend, durch Schluckakt und Peristaltik vorangetrieben, mindestens bis zum Treitzschen Band und maximal

bis ca. 25 cm weiter in die erste Jejunumschlinge. Die Kontrolle der Sondenlage erfolgte röntgenologisch. Die Wanderungsdauer betrug 60 Minuten bis maximal 5 Stunden.

2.3.1. Biopsieentnahme mittels Quintonsonde

Unter Umlagerung des Patienten und Zurückziehen der Sonde um einige Zentimeter nach jeder Probeentnahme wurden 4 Partikel gewonnen. Zur Nachkontrolle erfolgte eine stationäre Beobachtung des Patienten bis zum folgenden Tag.

2.3.2. Multibiopsiesonde nach Quinton (7 mm)

In eine seitliche Öffnung der Biopsiekapsel wurde mittels Unterdruck von ca. 10 cm H_2O Schleimhaut angesaugt und danach ebenfalls hydraulisch (4,2 - 4,5 atü) durch ein Messer innerhalb der Kapsel abgeschnitten.
Die zum Messerschluß benötigte Flüssigkeit spülte im gleichen Arbeitsgang die Probe über einen zweiten Kanal der doppellumigen Sonde durch einen Entlüftungsschlitz am Vakuometer heraus. Die Kapsel ließ sich mit einem quecksilberbeschwerten Gummisäckchen armieren, um die Passagezeit zu verkürzen.

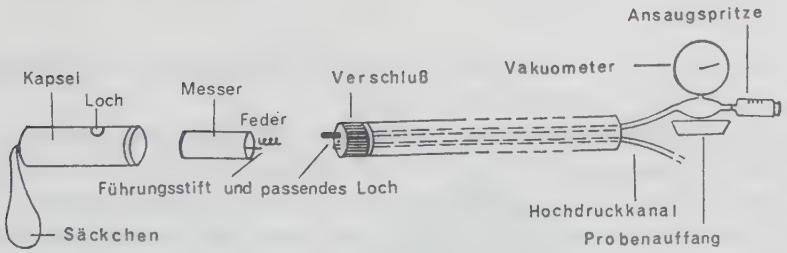

Abb. Nr. 1 Zusammensetzung der Quintonsonde

2.4. Probenverarbeitung

Nach der Entnahme wurden die Proben sofort in vorbereitete Lösungen verteilt:
Ein Partikel in "Clarke"-Lösung zur Mikrodissektion, ein weiteres in Formalin (4,5 %) zur histologischen Beurteilung, ein oder zwei Proben in vorbegasten Krebs-Henseleit-Puffer für die in-vitro-Akkumulation sowie eine letzte Probe zur histochemischen Bearbeitung, welche eingebettet zwischen Rattenleberstücken auf einem Korkplättchen in flüssigem Stickstoff tiefgefroren und dann in einem Plastiktütchen bei mindestens -20^{0}C höchstens 3 - 4 Monate aufbewahrt wurde.

2.5. Mikrodissektion

2.5.1. Technik

Die Proben wurden nach der von Clarke (1970) und Lorenz-Meyer et al. (1976) beschriebenen Methode bearbeitet:
Nach 24stündiger Fixation in Äthanol und Eisessig im Verhältnis 3 : 1 (Clarkesche Lösung) konnten sie in 75 % Alkohol gespült und aufbewahrt werden.
Vor der Dissektion wurde nach Feulgen gefärbt:
a) Die Proben kamen je 5 Minuten in 50 % Alkohol und Aqua dest.,
b) es folgte eine 5minütige Hydrolyse in 1-normaler HCL bei 60^{o}C,
c) nach Spülung in Aqua dest. erfolgte die eigentliche Färbung für 1 Stunde in Schiffschem Reagenz.
Nun wurde das Darmstückchen vorsichtig zwischen zwei Objektträgern ausgearbeitet, dann zur Auszählung der Krypten und der Zotten pro mm^2 von der Serosaseite und von der Lumenseite unter dem Stereomikroskop (Wild) und unter dem Orthoplanmikroskop (Leitz) fotografiert. Zuvor wurde durch das Fotografieren einer 0,1 mm-graduierten Meßplatte ein Maßstab erstellt. Von 10 Zotten einer Probe wurde die Dicke unter dem Stereomikroskop gemessen. 20 - 25 Zotten und 10 Krypten wurden mit feinen

Nadeln unter dem Stereomikroskop disseziert. Auf einem neuen Objektträger wurden diese mit Schiffschem Reagenz und einem Deckplättchen bedeckt, so daß die Partikel völlig ausgebreitet lagen.
Zu Ermittlung ihrer Höhe, oberen und basalen Breite, ihres Umfangs und ihrer Oberfläche wurden die Zotten unter dem Orthoplanmikroskop mit Hilfe eines elektronischen Planimetrierechners (ASM-Gerät Leitz) vermessen. Die Länge der dissezierten Krypten und die Anzahl der Mitosen pro Krypte wurden gemessen.

2.5.2. Vermessung der Zotten mit dem halbautomatischen Bildanalysesystems ASM (Leitz)

Die Zottenoberflächenberechnung mit dem ASM-Gerät entspricht im Prinzip der Planimetrie einer Zottenfotografie (Lorenz-Meyer et al., 1976). Hierbei wurde an dem Orthoplanmikroskop ein teildurchlässiger Spiegel befestigt, der den mit einem Lämpchen versehenen Zeichenstift in das virtuelle Bild der mikroskopierten Zotte spiegelte.
Mit dem Stift wurden folgende Meßgrößen umfahren:

Abb. Nr. 2 Zottenumfang U

Der Umfang der liegenden Zotte wie in Abbildung Nr. 2,

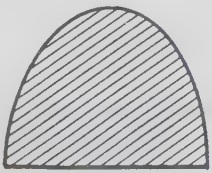

Abb. Nr. 3 Aufsichtsfläche A

der gesamte Umfang der liegenden Zotte, so daß der Rechner die Aufsichtsfläche wie in Abbildung Nr. 3 ermitteln konnte.
Zur Messung von Höhe, oberer und basaler Breite war es ausreichend, Anfangs- und Endpunkt der Strecke mit dem Stift zu markieren.
Vor jeder neuen Betätigung des Gerätes wurde nochmals die Vergrößerung mittels Eichung errechnet und in den Rechner eingegeben, so daß die Parameter in Originalgröße ausgegeben wurden.

2.5.2.1. Der Meßtisch

Die Fläche des Meßtisches ist im Prinzip ein Raster, für jeden Berührungspunkt zwischen Stift und Meßtisch gibt es eine bestimmte Koordinate. Von jeder gezeichneten Figur kann aufgrund der Registrierung der durchlaufenen Quadrate die Länge der Linie und die Fläche berechnet werden. (Heinrich, 1979, Leitz ASM-Prospekt).

2.5.3. Berechnungen

Die Berechnung der Zottenoberfläche erfolgte nach der Formel:

Zottenoberfläche = 2 x Zottenaufsichtsfläche A +
(Zottenumfang U x Zottendicke D)

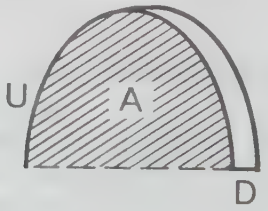

Abb. Nr. 4 Zottenoberfläche

Traten Zottenverschmelzungen auf, so wurden bei einer Verschmelzung bis zu einem Drittel der Höhe die Zotten getrennt vermessen, reichte sie höher hinauf, wurden die verwachsenen Zotten als eine vermessen.

Die Vergrößerung der Mucosaoberfläche pro mm^2 durch die Zotten ergab sich aus dem Produkt:

Mittlere Zottenoberfläche x Anzahl der Zotten pro mm^2 = Vergrößerung der Mucosaoberfläche pro mm^2.

2.6. Histologie

Die in Formalin fixierte Probe durchlief zur Entwässerung und Härtung in einer Histokinette (Fa. Vogel, Gießen) Aqua dest., Alkohol in steigender Konzentration, Toluol und schließlich Paraffin.
Nach der Einbettung in Paraffin wurden Serienschnitte von 3 - 10 µm Dicke am Mikrotom (Fa. Leitz) angefertigt.
An den Schnitten wurden eine Haematoxylin-Eosin-Färbung, eine PAS-Färbung nach McManus und eine Gallocyanin-Chromalaun-Färbung durchgeführt (Einarson, 1951).
Am Orthoplanmikroskop wurde die Zottenepithelzellhöhe und die Kryptenzellhöhe gemessen sowie die Anzahl dieser Zellen pro 100 µm Zotten- bzw. Kryptenlänge bestimmt.

2.7. In-vitro-Akkumulation

2.7.1. Prinzip

Diese Methode beruht darauf, daß die Biopsiepartikel radioaktiv markierte Zucker oder Aminosäuren - hier C^{14} - oder H^3 - L-Phenylalanin - in vitro anreichern können.
Diese Anreicherung kann als Meßgröße für die Resorptionsfähigkeit der Dünndarmmucosa dienen (Mirkovitch et al., 1976).

2.7.2. Durchführung

Sofort nach ihrer Gewinnung wurden die Proben in zimmerwarmem, mit Carbogengas vorbegastem Krebs-Henseleit-Puffer transportiert.
Die Inkubation erfolgte in 10 ml einer 1molaren Phenylalanin-

Lösung aus Krebs-Henseleit-Puffer mit 20 mg Glucose und 1 µCi H^3- oder C^{14} -markiertem Phenylalanin(10 µl; Fa. Buchler: Nr. TRK 204 bzw. Fa. NEC Nr.284), wobei sich der Erlenmeyerkolben mit dieser Lösung in einem Köttermann-Wasserbad bei 37°C ± 1°C und einer Schüttelfrequenz von 140/Minute befand. (Krebs-Henseleit-Puffer siehe Anhang S.91).
Schon mindestens eine Stunde lang vor der Probeninkubation und dann auch während der 30 Minuten Inkubation wurde die Lösung mit Carbogen (95 % O_2 und 5 % CO_2) begast.
Die Dauer zwischen Probeentnahme und Inkubationsbeginn lag zwischen 4 bis maximal 15 Minuten.
Nach Beendigung der Inkubationszeit von 30 Minuten wurde die Inkubationslösung in ein mullbedecktes Becherglas geschüttet, so daß die im Mull aufgefangene Probe mit eiskaltem Krebs-Henseleit-Puffer sorgfältig gespült werden konnte. So wurde die weitere Akkumulation gestoppt und das außen anhaftende radioaktive Material entfernt.
Anschließend wurden die Proben vorsichtig auf Filterpapier abgetupft, dann auf einer Mikrowaage (Fa.Sartorius) gewogen.
Die Probengewichte lagen bei 1,6 bis 18,4 mg.
Die Gewebstückchen wurden in 1 ml Soluene-Lösung (Fa. Packard, Cat. Nr. 6003038) - schon im Meßgläschen - im Schüttelbad bei 50 bis 55°C aufgelöst. Zur Klärung der Lösung wurden jeweils 100 µl 33 % Acetat dazugegeben, bevor 10 ml Szintillationsflüssigkeit Insta-Gel (Fa. Packard, Cat. Nr. 6013009) aufgefüllt wurden.
Im Anschluß daran konnte die Zählrate der Probenaktivität in einem Flüssigkeitsszintillationszähler (Tri Carb, Packard, Modell 2650) gemessen werden.

2.7.3. Background und Standard

Um die Aktivitätsanreicherung der Probe errechnen zu können, mußte ebenfalls die Zählrate eines Backgrounds und eines Standards, welche wie folgt erstellt wurden, im Szintillationszähler gemessen werden. Der Background enthielt nur Gewebelöser, Acetat und Szintillationsflüssigkeit. Für jede Aktivi-

wurde ein Standard erstellt, indem bei der Vorbereitung der Inkubationslösung nach jeder Zugabe von Aktivität 3 x 100 µl aus der Lösung entnommen wurden. Zu diesen 100 µl wurden jeweils wieder die o.g. Mengen an Gewebelöser, Acetat und Szintillationsflüssigkeit gegeben. Die Messungen der Standardlösungen dienten der Ermittlung des Quenchfaktors, d.h. des Quotienten aus bekannter also rechnerischer ermittelter Aktivität und tatsächlich gezählter Aktivität.

2.7.4. Vorbereitung zur Ermittlung des Extrazellulärraums

Da ja nur der Intrazellulärraum der Gewebsprobe das aktiv angereicherte Phenylalanin enthält, war es erforderlich, für jede Probe durch Beigabe von 150 mg des nicht resorbierbaren Polyäthylenglykols PEG 4000 und 2 µCi C^{14}-markierten PEGs (100 µl, Fa. NEC, Nr. 473) zu 10 ml Krebs-Henseleit-Puffer den Extrazellulärraum ECR zu ermitteln, indem sie in dieser Lösung 30 Minuten unter Begasung inkubiert wurden. Hierbei gab es zwei Markierungsmöglichkeiten, die nach Vorversuchen am Rattendarm gleiche Akkumulationsraten gezeigt hatten (Emde, C., persönliche Mitteilung).

a) Wurde C^{14}-markiertes Phenylalanin verwandt, benötigte man zur Bestimmung des ECR's mit C^{14}-markiertem PEG eine zweite Probe in einem gesonderten Inkubationsmedium.
b) Eine Probe konnte vorteilhafterweise doppelt markiert werden unter Verwendung von H^3-markiertem Phenylalanin und C^{14}-PEG.

2.7.5. Berechnung der in-vitro-Akkumulationsrate

2.7.5.1. Markierung mit C^{14}-Phenylalanin und C^{14}-PEG

Verwendete Abkürzungen für die Zählraten N(i):

N(BG) = Backgrounddrate
N(C^{14}-PEG-Standard) = Zählrate der C^{14}-PEG-Standardlösung

$N(C^{14}\text{-PEG-Probe})$ = Zählrate der C^{14}-PEG-Gewebeprobenlösung

$N(C^{14}\text{-Phe-Standard})$ = Zählrate der C^{14}-Phenylalanin-Standardlösung

$N(C^{14}\text{-Phe-Probe})$ = Zählrate der C^{14}-Phenylalanin-Gewebeprobenlösung

Alle Zählraten wurden in counts per minute (cpm) angegeben, alle Zerfallsraten A (Aktivität) in dpm = desintegration per minute = Zerfälle pro Minute.

$$\text{Quenchfaktor (QF)} = \frac{A(i)\ (dpm)}{(N(i) - N(BG))\ (cpm)}$$

Berechnet wurde der Quenchfaktor mit Hilfe der C^{14}-Standardlösung (100 µl mit einer Aktivität von 10 nCi).

1 Ci = $3{,}7 \times 10^{10}$ Zerfälle/sec = $2{,}22 \times 10^{12}$ dpm

1 µCi = $2{,}22 \times 10^{6}$ dpm

10 nCi = $2{,}22 \times 10^{4}$ dpm

Damit folgt für QF

$$QF = \frac{2{,}22 \times 10^{4}\ dpm}{(N(C^{14}\text{-Standard}) - N(BG))\ (cpm)}$$

und für die Zerfallsrate einer Gewebeprobenlösung ($A(C^{14}\text{-Probe})$)

$$A(C^{14}\text{-Probe})\ (dpm) = QF \times (N(C^{14}\text{-Probe}) - N(BG))\ \left(\frac{dpm}{cpm} \times cpm\right)$$

Extrazellulärraum der C^{14}-PEG-Probe (ECR_{PEG} (/ul))

$$ECR_{PEG}\,(/ul) = \frac{100\,/ul}{A(C^{14}\text{-PEG-Standard})} \times A(C^{14}\text{-PEG-Probe})$$

Gesamtgewebewasser (Beck et al., 1976)

$$\text{Gesamt-}H_2O\ (/ul) = \text{Probenfeuchtgewicht (mg)} \times 0{,}8\ \frac{/ul}{mg}$$

Verhältnis von EGR zu Gesamtgewebewasser (a)

$$a = \frac{ECR_{PEG}\ (/ul)}{\text{Gesamt-}H_2O_{PEG}\ (/ul)}$$

Extrazellulärraum der C^{14}-Phenylalanin-Gewebeproben (ECR_{Phe} (/ul))

$$ECR_{Phe}\ (/ul) = \text{Phenylalaninprobenfeuchtgewicht (mg)} \times 0{,}8\ \frac{/ul}{mg} \times a$$

Intrazellulärraum der C^{14}- Phenylalanin-Gewebeprobe (ICR_{Phe} (/ul))

$$ICR_{Phe}\,(/ul) = \text{Gesamt-}H_2O_{Phe}\,(/ul) - ECR_{Phe}\ (/ul)$$

C^{14}-Phenylalaninanreicherung im Intrazellulärraum:

Akkumulationsrate (C^{14}-Phe-Anreicherung im ICR) =

$$\frac{A(C^{14}\text{-Phe-Probe})\ (dpm)}{ICR_{Phe}\ (/ul)} \times \frac{100\,/ul}{A(C^{14}\text{-Phe-Standard})\ (dpm)}$$

2.7.5.2. Doppelmarkierung einer Probe mit H^3-Phenylalanin und C^{14}-PEG

Zählraten N(i):

N(BG im H^3-Fenster)
N(BG im C^{14}-Fenster)
N(H^3-Phe-Standard im H^3-Fenster)
N(H^3-Phe-Standard im C^{14}-Fenster)
N(H^3-Phe- u. C^{14}-PEG-Standard im H^3-Fenster)
N(H^3-Phe- u. C^{14}-PEG-Standard im C^{14}-Fenster)
N(H^3-Phe- u. C^{14}-PEG-Probe im H^3-Fenster)
N(H^3-Phe- u. C^{14}-PEG-Probe im C^{14}-Fenster)

Von allen Zählraten (N(i)) wurden die Background-Zählraten des entsprechenden Fensters subtrahiert:

$$N(i) - N(BG) = N_o$$

Für spätere Berechnungen wurde der Quotient

$$F(H^3 \text{ in } C^{14}) = \frac{N_o(H^3\text{-Phe-Standard im } C^{14}\text{-Fenster})}{N_o(H^3\text{-Phe-Standard im } H^3\text{-Fenster})}$$

gebildet, der beschreibt, wie groß der Anteil der nachgewiesenen H^3-Strahlung im C^{14}-Fenster ist im Verhältnis zur nachgewiesenen H^3-Strahlung im H^3-Fenster.
Entsprechendes galt für C^{14}-Strahlung im H^3-Fenster:

$$F(C^{14} \text{ in } H^3) = \frac{N_o(H^3\text{-u. } C^{14}\text{-Stand. im } H^3\text{-Fenster}) - N_o(H^3\text{-Stand.im } H^3\text{-Fenster})}{N_o(H^3\text{-u. } C^{14}\text{-Stand. im } C^{14}\text{-Fenster}) - N_o(H^3\text{-Stand.im } C^{14}\text{-Fenster})}$$

Durch diese beiden Quotienten ließen sich die von C^{14} bereinigten

H^3-Gewebsprobenwerte im H^3-Fenster $N_o(H^3$ rein) und die von H^3 bereinigten C^{14}-Gewebsprobenwerte im C^{14}-Fenster $N_o(C^{14}$ rein) bestimmen:

$$N_o(H^3\text{rein}) = N_o(H^3\text{-u. } C^{14}\text{-Probe im } H^3\text{-Fenster}) -$$

$$N_o(H^3\text{-u. } C^{14}\text{-Probe im } C^{14}\text{-Fenster}) \times F(C^{14} \text{ in } H^3)$$

$$N_o(C^{14}\text{rein}) = N_o(H^3\text{-u. } C^{14}\text{-Probe im } C^{14}\text{-Fenster}) -$$

$$N_o(H^3\text{-u. } C^{14}\text{-Probe im } H^3\text{-Fenster}) \times F(H^3 \text{ in } C^{14}).$$

Die bereinigten Werte N_o (rein) sind wenig niedriger als die wahren Werte, da bei der Berechnungsmethode etwas zu hohe Werte abgezogen werden. Für die Berechnung müßte im zweiten Term der C^{14}-Anteil der H^3- und C^{14}-Probe im H^3-Fenster abgezogen werden. Der Fehler wird um so geringer, je kleiner die F-Werte werden, d. h. um so weiter die Fenster voneinander entfernt sind und um so besser die Energieauflösung der Zähler ist.
Aus den Zählraten N_o lassen sich mithilfe der Quenchfaktoren (s. 2.7.5.1.) die Zerfallsquoten A berechnen:

$$A(H^3\text{-Probe}) = N_o(H^3\text{rein}) \times QF(H^3)$$

$$A(C^{14}\text{-Probe}) = N_o(C^{14}\text{rein}) \times QF(C^{14})$$

Extrazellulärraum der Gewebeprobe (ECR (µl))

$$ECR\ (\mu l) = \frac{100\ \mu l}{A(C^{14}\text{-PEG-Standard})} \times A(C^{14}\text{-PEG-Probe})$$

Intrazellulärraum der Gewebeprobe (ICR (µl))

$$ICR\ (\mu l) = \text{Gesamt-}H_2O\ (/\mu l) - ECR\ (/\mu l)$$

H^3-Phenylanreicherung im Intrazellulärraum

$$\text{Akkumulationsrate } (H^3\text{-Phe-Anreicherung im ICR}) = \frac{A(H^3\text{-Phe-Probe})\ (dpm)}{ICR\ (/\mu l)} \times \frac{100/\mu l}{A(H^3\text{-Phe-Standard})\ (dpm)}$$

2.8. Vergleich mit Originaldaten von Patienten mit Morbus Crohn unter Normalkost

Der Dissertation von K.-J. Himmer (1982) wurden Originaldaten von normal ernährten Crohnpatienten entnommen. Diese Werte wurden mit den Daten unserer normal ernährten Crohnpatientin Nr. 18 zusammengefaßt und mittels des Wilcoxon-Universaltests mit den Werten für das elementardiäternährte Crohnkollektiv verglichen.

2.9. Histochemie

Es wurden folgende Bürstensaumenzyme in situ am Gefrierschnitt kinetisch charakterisiert:
Die neutrale α-Glucosidase (Gutschmidt et al., 1979),
die Lactase/ß-Glucosidase (Gutschmidt et al., 1978),
die Dipeptidylpeptidase IV (Gutschmidt und Gossrau, 1981).
Dazu wurden 10 µm dicke Serienschnitte des unfixierten, gefrorenen Gewebes an Kryostaten (Pearse SLEE) bei - 20°C angefertigt, je zwei Schnitte wurden auf einen zimmerwarmen Objektträger zur Doppelinkubation aufgenommen.
Durch die Inkubation mit dem geeigneten Substrat und Kuppler entstand ein durch die Mikrodensitometrie quantifizierbarer Farbstoffniederschlag, dessen Intensität mit steigender Substratkonzentration im Sinne einer Sättigungskinetik zunahm (Gutschmidt et al., 1979).
Aus den Extinktionswerten in der Bürstensaumregion ließen sich daher die apparente "in situ"-Substrataffinität K_m und die maximale Reaktionsgeschwindigkeit V_{max} in definierten Abschnitten der Zotte berechnen.

2.9.1. Neutrale α-Glucosidase

Das Substrat 2-Naphtyl-α-D-Glucosid (Gossrau, 1976) - gelöst in N:N-dimethylformamid (DMF) (50 µl/mg) - wurde zu 0,1moralen Zitronensäurephosphatpuffer pH 6 gegeben. Das Kupplungsreagenz Hexazonium-p-Rosanilin (60 µ/ml) wurde erstellt aus p-Rosanilinbase, hier 400 mg in 2 ml 37 % HCL gelöst, mit 8 ml Aqua

bidest aufgefüllt, filtriert, dann im Verhältnis 1 : 1 mit Natriumnitrit (4 %) versetzt (Lojda et al., 1976).
Die Kinetik der α-Glucosidase wurde über eine Substratkonzentrationsreihe von 0,10 - 0,88 mmolar in 8 Schritten an den Serienschnitten bestimmt.
Für jede Konzentrationsstufe bestand die Inkubationslösung aus einer Kombination von entsprechender Menge 10 mmolarer 2-N-D-Gluc-Stammlösung und Pufferlösung pH 6 sowie 250 µl Hexazonium-p-Rosanilin und 180 µl 1 normaler NaOH zur pH-Korrektur. Auf jeden Gewebsschnitt wurden 500 µl Inkubationslösung gegeben und danach bei 37°C in einer feuchten Kammer für 10 Minuten inkubiert.

2.9.2. Lactase/ß-Glucosidase

Das Substrat Indoxyl-ß-D-fucosid (Lojda, 1971) - gelöst in 20 mg N:N DMF auf 1 ml und 19 ml Zitronensäurephosphatpuffer 0,1 molar mit pH 6 - bildete die Stammlösung. Es wurden 8 Substratkonzentrationen von 0,03 - 2,24 mmolar hergestellt, indem Stammlösung und Pufferlösung entsprechend zusammengesetzt und pro Ansatz je 280 µl 2,11 % Kaliumferrocyanid (Fe^{II} 0,05 M) und 1,65 % Kaliumferricyanid (Fe^{III} 0,05 M) beigegeben wurden. Jeweils 500 µl des Ansatzes wurden pro Schnitt zur Inkubation verwandt. Diese dauerte 20 Minuten bei 37°C in der feuchten Kammer.

2.9.3. Nachbehandlung bei α- und ß-Glucosidase

Nach Beendigung der Inkubation folgte 5 Minuten eine Einstellung in eiskaltes destilliertes Wasser, dann für 2 Stunden eine Fixation in 3,5 % Formol-Calzium. Anschließend wurde unter fließendem Wasser gespült, dann wiederum in kaltes Aqua dest 2 Minuten eingestellt. Danach wurden die Schnitte kurz luftgetrocknet und mit Kaisers-Glyzerin-Gelatine (60°C) eingedeckt.

2.9.4. Dipeptidylpeptidase IV - DPP IV

Zum Nachweis dieses Enzyms wurde eine Stammlösung aus 12 mg L-Glycyl-L-prolyl-4-methoxy-2-Naphtylamid in 0,6 ml N:N DMF und 11,4 ml Phosphatpuffer pH 7,5 verwandt. Für die Kinetik wurden 12 Konzentrationsstufen des Substrats von 0,05 bis 1 mg/ml durch die Zusammensetzung ensprechender Menge Stammlösung und Phosphatpuffer angefertigt.
Je 2 mg Fast Blue B wurden zu jeder Konzentrationsstufe gegeben, bevor das Inkubationsmedium auf die Gefrierschnitte filtriert wurde. Die Inkubation erfolgte für 5 Minuten in der feuchten Kammer bei 37°C.
Zum Abstoppen der Reaktion wurden die Objektträger in eiskaltes Aqua bidest gegeben und danach in 3,5 % Formol-Ca sowie mit Aqua dest gespült.
Die Gewebsschnitte wurden nun wie üblich getrocknet und eingedeckt.

2.9.5. Mikrodensitometrie des fertigen Reaktionsprodukts am Schnitt

Die Mikrodensitometrie wurde am Leitz MPV 2 - Mikroskop-Photometer mit der "Ein-Meßfeld-eine Wellenlänge"-Methode durchgeführt. Die Größe des Meßfeldes betrug 4 x 4 $/um^2$, die Meßwellenlänge betrug beim Nachweis der α-Glucosidase und der Dipeptidylpeptidase IV 480 nm, für die ß-Glucosidase 640 nm und lag jeweils im Absorptionsmaximum des farbigen Reaktionsproduktes am Schnitt.
Die Extinktionsmessung der Farbstoffniederschläge in der Bürstensaumregion wurde an zwei repräsentativen Zottenorten, welche maximale und minimale Aktivität gezeigt hatten (Gutschmidt et al., 1980), vorgenommen:
An der Übergangszone vom mittleren zum oberen Drittel (= apikaler Meßort) und an der Zottenbasis (= basaler Meßort)- dies an beiden Seiten der Zotte (Gutschmidt, 1981).
Pro Konzentrationsansatz wurden 10 Zotten gemessen, so daß man

für jeden der beiden Zottenorte pro Konzentrationsstufe und Patienten-Doppelschnitt 20 Werte erhielt.
Jeder Einzelmeßwert wurde mit einem Programm für automatische Mittelwertbildung aus schnell aufeinander folgenden Messungen gewonnen. Diese erfolgten gegen Lamina propria - dem ungefärbten Stroma - deren Transmission man als 100 % festgesetzt hatte, sie diente als Referenzmeßort.

2.10 Auswertung

Für jeden morphometrischen Parameter wurden pro Patient aufgrund der Normalverteilung der Werte Mittelwert, Standardabweichung S.D. und S.E.M. berechnet.

Von diesen Mittelwerten bzw. den Originalakkumulationsraten bei der in-vitro-Akkumulation wurde pro Patientenkollektiv der Median gebildet, da die Werte innerhalb eines Kollektivs keine Normalverteilung zeigten.
Die Berechnung der apparenten "in situ"-K_m- und V_{max}-Werte der Bürstensaumenzyme nach quantitativer Histochemie und Mikrodenstrometrie wurde pro Patient und Zottenort aus - je nach Zahl der Konzentrationsstufen - 160 bis 240 einzelnen Extinktionswerten wie folgt durchgeführt (Gutschmidt et al., 1979):
Mit diesen Daten erfolgte zunächst die Varianzanalyse zur Prüfung der Heterogenität der verschiedenen Konzentrationsstufen, danach entweder die gewichtete Regressionsanalyse (Wilkinson, 1961) oder der direkt lineare Plot (Eisenthal und Cornish-Bowden, 1974) mit den Mittelwerten und Standardabweichungen.
Bei der Dipeptidylpeptidase IV erfolgte zusätzlich eine gesonderte Berechnung mittels Kurvenanpassung an ein "2-Bindungsortemodell" (Gutschmidt und Gossrau, 1981).

Der Vergleich zwischen den Patientenkollektiven wurde auf der Basis der Mittelwerte jedes Parameters pro Patient mit dem Wilcoxon-Universaltest für unverbundene Stichproben durchgeführt.

Als Signifikanzniveau wurde $p \leq 5$ % Irrtumswahrscheinlichkeit gesetzt.

3. ERGEBNISSE

3.1. Mikrodissektion

Die Ergebnisse der mehrdimensionalen Strukturanalyse (Medianwerte) sind für die hier untersuchten Patientengruppen in Tabelle Nr. 3, S.46, die Einzeldaten (Mittelwerte pro Patient) im Anhang S.77 ff,in den Tabellen Nr. 7a - g aufgeführt. Kontrollkollektiv KK bedeutet dabei unser eigenes sogenanntes Kontrollkollektiv, d.h. Patienten unter Normalkost ohne organisch faßbare Darmerkrankung. Weiterhin sind unterschieden: Patienten mit Morbus Crohn unter Elementardiät, deren Biopsie außerhalb der Läsion entnommen wurde, und Patienten mit Colitis ulcerosa unter Elementardiät sowie schließlich Patienten mit spruetypisch umgebauter Schleimhaut unter glutenfreier Kost. Die Ergebnisse der statistischen Auswertung befinden sich in der Tabelle 3. Um die Vergleiche besser zu veranschaulichen und hervorheben zu können, wurden diejenigen Parameter, welche signifikante Unterschiede zwischen den genannten Gruppen aufwiesen, zusätzlich graphisch dargestellt (Abbildung Nr. 5 bis 7). Des weiteren wurde auch ein Vergleich mit einem Spruekollektiv ohne glutenfreie Kost durchgeführt, dessen Ergebnisse in diesem Kapitel genannt werden.

3.1.1. Vergleich des Crohn- und Colitis ulcerosa-Kollektivs unter Elementardiät mit dem sogenannten Kontrollkollektiv (KK)

Hinsichtlich der Parameter "Zottenoberfläche", "obere Zottenbreite", "Kryptentiefe", "Zotten pro mm^2", "Krypten pro mm^2", "Verhältnis Krypten zu Zotten" und "Vergrößerung pro mm^2" zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Kontrollkollektiv (KK) und dem Crohn- bzw Colitis ulcerosa-Kollektiv mit Elementardiät. Hingegen ergab sich beim Spruekollektiv erwartungsgemäß eine signifikante Verminderung dieser Meßgrößen.

Wie Abbildung Nr. 5 zeigt ist die Zottenhöhe bei der Colitis ulcerosa mit Elementardiät signifikant größer ($p < 2$ %) als beim Kontrollkollektiv (KK) und nur trendmäßig größer als beim Crohnkollektiv mit Elementardiät ($p = 10$ %)

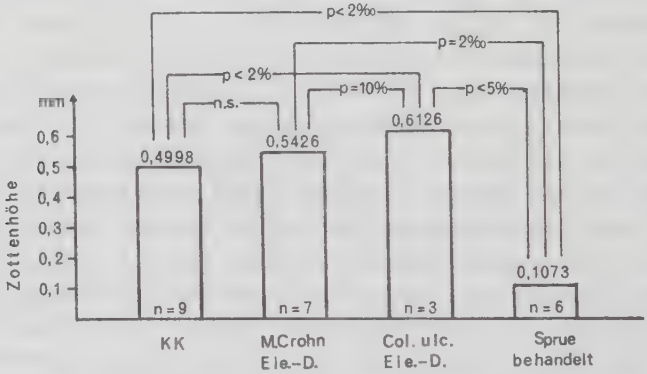

Abb. Nr. 5 Zottenhöhen (mm) (Ordinate) Patientenkollektive (Abszisse)

Die Werte der basalen Zottenbreite des Elementardiät-Crohnkollektivs liegen mit $p = 10$ % nicht signifikant höher als die des Kontrollkollektivs (KK), jedoch sind sie signifikant ($p = 5$ %) größer als beim Colitis-Kollektiv(siehe Abbildung Nr.6)

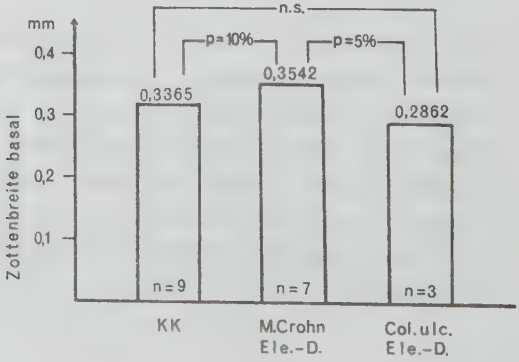

Abb. Nr. 6

Basale Zottenbreite (mm) (Ordinate) Patientenkollektive (Abszisse)

Also ist unter Elementardiät bei der Colitis ulcerosa-Gruppe erstens das Verhältnis Zottenhöhe zu Kryptentiefe mit p = 10 % tendenziell und zweitens das Verhältnis Zottenhöhe durch Breite basal signifikant größer als bei der Crohngruppe. Gegenüber dem Kontrollkollektiv (KK) zeigt das Verhältnis Zottenhöhe durch Breite basal beim Colitiskollektiv einen Trend (p < 10 %) zur Vergrößerung (siehe Abbildung Nr. 7)

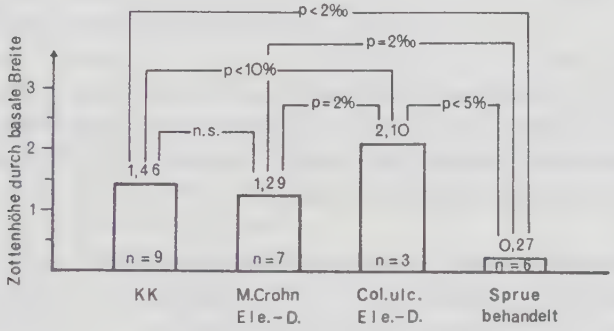

Abb. Nr. 7 Quotient aus Zottenhöhe und basaler Zottenbreite (Ordinate), Patientenkollektive (Abszisse)

Signifikant mehr Mitosen pro Krypte als das sogenannte Kontrollkollektiv (KK) zeigt das Crohnkollektiv mit Elementardiät.

Eine weitere Gruppierung der Werte innerhalb der Crohngruppe nach Faktoren wie vorausgegangene Darmsektion, Cortikosteroidbehandlung und Dauer der Einnahme der Diät führt zu sehr kleinen n-Werten und ergibt keine zahlenmäßigen Unterschiede für die einzelnen Parameter. Ein Geschlechtseinfluß läßt sich in keinem der Kollektive nachweisen.

3.1.2. Vergleich des Crohn- und Colitis ulcerosa-Kollektivs unter Elementardiät mit dem glutenfrei ernährten Spruekollektiv

Lediglich bei der glutenfrei ernährten,nicht jedoch bei der unbehandelten Spruegruppe sind bei der Hälfte der Patienten Zotten vorhanden, deren Größe meßbar ist. Beim Vergleich der Zottenoberfläche weist nur die Crohngruppe, beim Vergleich der Kryptendichte nur die Colitisgruppe signifikant höhere Werte als die glutenfrei ernährte Spruegruppe auf (siehe Tabelle Nr. 3). Die Zottenhöhe, die Quotienten "Zottenhöhe durch Kryptentiefe" und "Zottenhöhe durch Breite basal", die Zottendichte und Mucosavergrößerung sind signifikant niedriger, die Kryptentiefe und Mitoserate pro Krypte signifikant höher als beim Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa mit Elementardiät.
Beim sprueförmigen Schleimhautumbau wird die Zottenbreite unmeßbar groß, daher werden die Breitenparameter nicht mehr bestimmbar (Riecken und Martini, 1973).

3.1.3. Vergleich der unbehandelten Sprue-Patienten mit dem sogenannten Kontrollkollektiv (KK), den Crohn- und Colitis ulcerosa-Patienten unter Elementardiät sowie den Sprue-Patienten unter glutenfreier Kost

Die Zottenhöhe, die Quotienten "Zottenhöhe durch Kryptentiefe", "Zottenhöhe durch Breite basal", die Zottendichte und die Mucosavergrößerung liegen signifikant niedriger, die Kryptentiefe und Mitoserate pro Krypte deutlich höher bei der unbehandelten Spruegruppe als beim Kontrollkollektiv (KK) und den chronisch entzündlichen Erkrankungen unter Elementardiät. Auch die Zottenoberfläche ist signifikant kleiner im Vergleich mit diesen Gruppen. Mit $p < 10\ \%$ ist die Kryptendichte dieses Spruekollektivs etwas geringer als die des Kontrollkollektivs.
Ein statistischer Vergleich zwischen behandelter und unbehandelter Sprue ließ sich nicht durchführen, da lediglich 4 ver-

bundene Wertepaare (vor und nach glutenfreier Ernährung) vorlagen (Wilcoxon-Paar-Differenz-Test nur bei ≥ 5 ablesbar), und einige Patienten entweder nur vor oder nur nach Behandlungsbeginn biopsiert werden konnten. Daher sind lediglich die Originaldaten und keine Gruppendiagramme im Anhang in Tabelle 8, S.84 ff, aufgeführt.

3.2. Histologie

3.2.1. Morphometrie des Resorptionsepithels

Vergleicht man das eigene sogenannte Kontrollkollektiv (KK), Crohn- und Colitis ulcerosa-Gruppe unter Elementardiät miteinander, so ergibt sich als einzig signifikanter Unterschied, daß die Colitis ulcerosa-Gruppe eine größere Epithelzellhöhe aufweist als die übrigen Gruppen.
Die glutenfrei ernährte Spruegruppe (n = 3) zeigt gegenüber Kontrollkollektiv (KK), Crohn- und Colitiskollektiv unter Elementardiät keine signifikanten Differenzen (siehe Tabelle Nr. 4, S. 47).

Die unbehandelte Spruegruppe hingegen weist eine deutlich geringere Epithelzellhöhe auf als das Kontrollkollektiv und beide Kollektive chronisch entzündlicher Darmerkrankungen unter Elementardiät.
Die Zellzahl pro 100 /um Kryptsäule liegt hier gering niedriger ($p < 10$ %) als bei der Elementardiät-Crohn-Gruppe.
Die Einzeldaten der Patienten der Kontrollgruppe, des Crohn- und Colitis-Kollektivs unter Diät sind in Tabelle Nr. 7 aufgelistet, die Einzeldaten beider Sprue-Kollektive in Tabelle Nr. 8. Wie bei der Mikrodissektion ist ein statistischer Vergleich der behandelten und unbehandelten Patienten nicht möglich.

3.2.2. Histologische Beurteilung

Beim eigenen Kontrollkollektiv (KK), Crohn- und Colitiskollektiv finden sich im histologischen Bild ebenso wie bei der lupenmikroskopischen Betrachtung Zottenverzweigungen, im übrigen aber keine Besonderheiten wie Zottenverkürzungen, auffällige Stromazellvermehrung und Epitheldefekte.
Die Probengröße war unterschiedlich, sie erfaßte nur zum Teil die Submucosa. In den Serienschnitten sind keine epitheloidzellhaltigen Granulome zu finden. In einzelnen Fällen sieht man Lymphfollikel.
Die Mucosa der Spruepatienten zeigt die entsprechende Zottenverkürzung, verlängerte Krypten mit gehäuften Mitosen, kuboide Epithelzellen und eine sichtbare Vermehrung der Plasmazellen und Lymphozyten.

3.3. Lupenmikroskopische Beurteilung

Sowohl beim sogenannten Kontrollkollektiv als auch beim Crohnkollektiv unter Elementardiät - nicht im gleichen Maße beim Colitiskollektiv unter Diät - zeigen sich blattförmige neben fingerförmigen Zotten, auch Übergangsformen, die teilweise in unterschiedlichen Höhen miteinander verwachsen sind.
Die Sprueschleimhaut bietet das bekannte Bild: Von der zottenlosen Schleimhaut, die den Einblick in die Kryptenmünder gewährt, über ein hirnwindungsartiges Relief bis hin zu Zottenstummeln.
Eine Zusammenstellung dieser stereomikroskopischen Befunde zeigt Tabelle Nr. 2.

Tabelle Nr. 2

Zottenformen in der Stereomikroskopie

	M.Crohn mit Ele.-D.	Col.ulc. Ele.-D	Kontroll-kollektiv (KK)	Sprue behandelt	unbehandelt
	Pat.Nr.				
fingerförmig	14	20,21	9		
finger- und blattförmig	16		6		
finger- und blattförmig mit Verschmelzungen	11,12,13, 15, 17	19	1,2,3,4,7, 8,10		
plumpe Zotten				32	
hirnwindungs-artiges Schleim-hautrelief				30,31	24
flache Schleim-haut				34	22,25,26, 27,28,29

Tabelle 3 Morphometrische Ergebnisse (Mediane) nach Mikrodissektion

Unterschiede:	p < 2 ‰	p = 2 ‰	p < 2 %	p = 2 %	p < 5 %	p = 5 %	p < 10 %	p = 10 %
(Signifikanz-niveau p ≤ 5 %)	A/A	B/B	C/C	D/D E/E	F/F	G/G	h/h	i/i

	Kontrollkollektiv (KK)	M.Crohn Ele.-D.	Col.ulc.Ele.-D	Sprue behandelt
	n = 9	n = 7	n = 3	n = 6
Zottenoberfläche/mm^2	0,3900	0,4232^{F}	0,4135	0,1073^{F}
Zottenhöhe/mm	0,4998^{C,A}	0,5426^{i,B}	0,6126^{C,i,F}	0,1185^{B,F,A}
Breite oben/mm	0,2329	0,2750	0,1884	
Breite basal/mm	0,3365^{i}	0,3542^{i,G}	0,2862^{G}	
Kryptentiefe/mm	0,1581^{A}	0,1636^{B}	0,1505^{F}	0,3977^{A,B,F}
Zottenhöhe durch Kryptentiefe	3,22^{A}	3,46^{B,i}	3,82^{G,i}	0,32^{A,B,G}
Zottenhöhe durch Breite basal	1,46^{h,A}	1,29^{D,B}	2,10^{h,D,F}	0,27^{A,B,F}
Zotten pro mm^2	23^{A}	20^{F}	24^{G}	7,5^{A,F,G}
Krypten pro mm^2	200	182	196^{F}	160^{F}
Krypten pro Zotten	9,44	9,04	8,59	
Vergrößerung pro mm^2	8,00^{E}	8,95^{D}	9,86^{G}	2,11^{E,D,G}
Mitosen pro Krypte	2,55^{F,B} n = 8	3,15^{F,D} n = 5	3,25 n = 2	9,12^{B,D}

Tabelle 4 Morphometrische Ergebnisse (Mediane) am histologischen Schnitt

Unterschiede:	p < 5 %	p = 5 %
(Signifikanz-niveau p ≤ 5 %)	A/A	B/B

	Kontrollkollektiv	M.Crohn Ele.-D.	Col.ulc.Ele.-D.	Sprue behandelt
	n = 8	n = 6	n = 3	n = 3
Epithelzellhöhe Zotte/µm	$33,70^{B}$	$32,49^{A}$	$35,34^{B,A}$	32,68
Kryptenzellhöhe µm	20,14	22,24	23,18	22,80
Zellen/ 100µm Zotte	23,45	24,80	25,20	
Zellen/ 100µm Krypte	23,40	24,55	24,89	24,33

3.4. In-vitro-Akkumulationsraten für radioaktiv markiertes L-Phenylalanin

Wie Tabelle Nr. 9 und Abbildung Nr. 8 zeigen, bestehen zwischen dem eigenen Kontrollkollektiv (KK), Crohn- und Colitis ulcerosa-Kollektiv unter Elementardiät keine signifikanten Unterschiede. Gegenüber dem gesamten Spruekollektiv zeigen Kontrollgruppe (KK) und Elementardiät-Crohn-Gruppe erwartungsgemäß eine signifikant ($p < 5$ %) höhere Anreicherung, die Colitis ulcerosa-Gruppe hingegen nur eine tendenziell höhere Rate ($p = 10$ %).

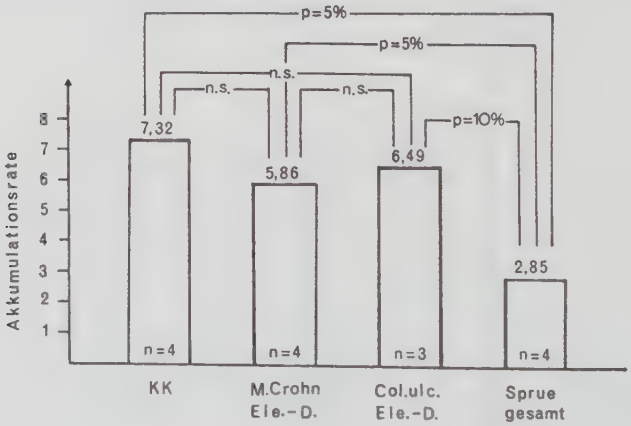

Abb. Nr. 8 Akkumulationsrate für markiertes Phenylalanin (Ordinate)
Patientenkollektive (Abszisse)

3.5. Vergleich zwischen Crohn-Patienten unter Elementardiät und Crohn-Patienten unter Normalkost

Bisher haben wir die Meßergebnisse von Patientenbiopsien bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen unter Elementardiät mit dem eigenen sogenannten Kontrollkollektiv (KK) unter Normalkost verglichen. Um den Effekt der Elementardiät vom Effekt des Morbus Crohn abgrenzen zu können, war es erforderlich, die Daten von Patienten mit Morbus Crohn unter Elementardiät denjenigen von Crohn-Patienten unter Normalkost gegenüberzustellen. Tabelle 5 zeigt, daß zwischen unseren Medianwerten der Morphometrie nach Mikrodissektion von Patienten mit Morbus Crohn unter Elementardiät und denjenigen Daten, aus einer früheren Untersuchung dieses Arbeitskreises (Himmer, 1982), von normal ernährten Crohn- Patienten kein Unterschied besteht.

Auch bei den in-vitro-Akkumultations-Daten des Elementardiät-Crohn- Kollektivs ergibt sich gegenüber dem Crohn-Kollektiv unter Normalkost keine Differenz.

Betrachtet man die jeweiligen Kontrollkollektive, d.h. das eigene Kontrollkollektiv unter Normalkost (KK) und die Normalgruppe von K.-J. Himmer, welche ebenfalls aus darmgesunden normal ernährten Personen besteht, so ergeben sich keine signifikanten Unterschiede. Nur tendenziell zeigt das eigene Kontrollkollektiv eine geringere Zottenhöhe ($p < 10$ %), ein geringeres Verhältnis von Zottenhöhe zu Kryptentiefe und eine größere Zottendichte ($p < 10$ %). Lediglich finden wir eine erniedrigte Mitoserate in unserem Kontrollkollektiv (KK) ($p < 5$ %), während die in vitro-Akkumulationsrate höher liegt.

Tabelle 5 Vergleich zwischen Crohn-Patienten unter Elementardiät und Crohn-Patienten unter Normalkost (Himmer, 1982) sowie den zugehörigen Kontrollkollektiven.
Ergebnisse (Mediane) der Morphometrie nach Mikrodissektion und der in-vitro-Akkumulation

Unterschiede:	p = 1 %	p < 5 %	p < 10 %	p = 10 %
Signifikanz-niveau p ≤ 5 %)	A/A	B/B C/C	d/d	e/e

	Himmer-Kontroll-gruppe	Himmer-Crohngruppe unter Normalkost + Pat.Nr. 18	eigene Crohngruppe unter Elementar-diät	eigene Kontrollgruppe (KK)
MIKRODISSEKTION	n = 13	n = 9	n = 7	n = 9
Zottenhöhe / mm	$0,563^{d}$	0,538	0,5426	$0,4998^{d}$
Zottenoberfläche/ mm^2	0,518	$0,485^{C}$	0,4232	$0,390^{C}$
Kryptentiefe / mm	$0,142^{d,e}$	$0,155^{e}$	$0,1636^{d}$	0,1581
Zottenhöhe durch Kryptentiefe	3,80	3,42	3,46	3,22
Zotten pro mm^2	18^{d}	20	20	23^{d}
Krypten pro mm^2	218^{d} (n = 11)	214	182^{d}	200
Krypten pro Zotten	10,9 (n = 11)	$10,5^{e}$	$9,04^{e}$	9,44
Vergrößerung pro mm^2	9,53 (n = 12)	9,71	8,95	8,00
Mitosen pro Krypte	$3,67^{B}$	$3,30^{A}$	$3,15^{C}$ (n = 5)	$2,55^{A,B,c}$ (n = 8)
IVA - Rate	$4,91^{A}$	$5,89^{d}$ (n = 8)	5,86 (n = 4)	$7,32^{A,d}$ (n = 4)

3.6. Histochemie

Wie Tabelle Nr. 6 zeigt, besteht zwischen den "in situ"-V_{max}-Werten des eigenen Kontrollkollektivs (KK) und der Gruppe mit chronisch entzündlichen Darmerkrankung, welche Elementardiät erhielt, bei den untersuchten Enzymen α-Glucosidase, ß-Glucosidase und Dipeptidylpeptidase IV kein signifikanter Unterschied. Dabei wurden jeweils die zottenspitzennahen (apikalen) und zottenbasisnahen (basalen) Werte verglichen.

Bei der Dipeptidylpeptidase IV zeigt sich, wie schon zuvor untersucht, daß zwei hypothetische Bindungsorte des Enzyms beschrieben werden können - kenntlich an zwei V_{max}- und den zugehörigen, hier nicht dargestellten K_m-Werten.

Die V_{max}-Werte des Sprue-Kollektivs konnten nur apikal am Zottenstummel gemessen werden. Sie liegen hier bei der untersuchten α-Glucosidase und ß-Glucosidase signifikant niedriger als bei der mit Elementardiät ernährten Gruppe chronisch entzündlicher Darmerkrankungen und tendenziell niedriger als beim Kontrollkollektiv (KK).

Der Vergleich der apikalen und basalen V_{max}-Werte der einzelnen Patienten innerhalb des Kontrollkollektivs (KK) und der mit Elementardiät ernährten Gruppe mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen unter Elementardiät ist in den Abb. 9 a - d und im Anhang in der Tabelle 10 dargestellt. Dabei ergibt sich für die meisten Patienten erwartungsgemäß eine höhere "in situ"-Enzymaktivität am apikalen Zottenort gegenüber dem basalen.

Tabelle 6 Quantitative Enzymhistochemie am Schnitt (Mediane der V_{max}-Werte in Extinktionseinheiten)

Unterschiede:	p < 1 %	p = 2 %	p < 5 %	p = 10 %
(Signifikanzniveau p ≤ 5 %)	A/A	B/B	C/C	d/d

		Kontrollkollektiv (KK)	Chron.entzdl.Darmerkr. unter Elementardiät	Spruekollektiv
α-Gluc.	apikal	$1,929^{C}$ (n = 3)	$1,534^{A}$ (n = 6)	$0,288^{A,C}$ (n = 6)
	basal	1,424 (n = 3)	1,560 (n = 6)	-
ß-Gluc.	apikal	$0,557^{d}$ (n = 3)	$0,972^{B}$ (n = 7)	$0,193^{B,d}$ (n = 3)
	basal	0,635 (n = 3)	0,476 (n = 6)	-
DPP IV ($V_{max}1$)	apikal	0,960 (n = 2)	0,478 (n = 6)	-
	basal	0,544 (n = 2)	0,577 (n = 5)	-
DPP IV ($V_{max}2$)	apikal	4,581 (n = 2)	3,143 (n = 6)	-
	basal	3,036 (n = 2)	4,767 (n = 5)	

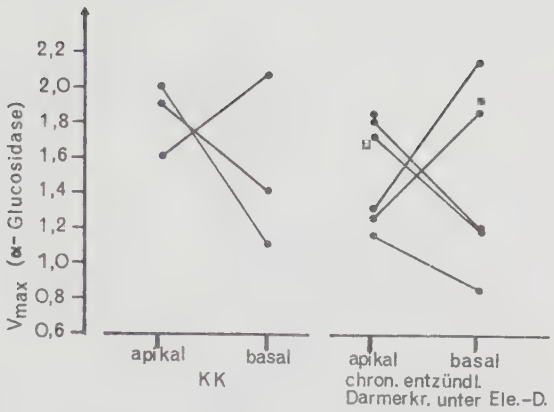

Abb. Nr. 9a

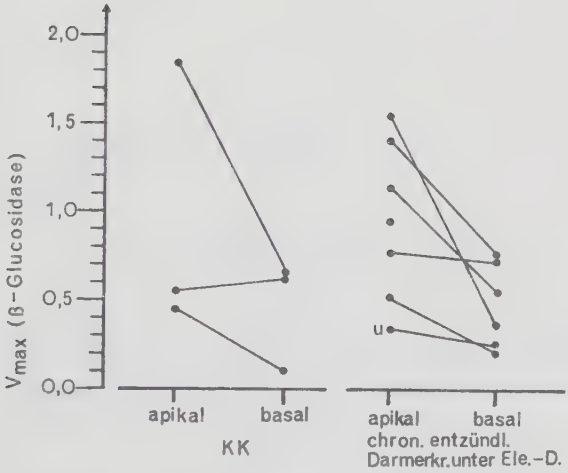

Abb. Nr. 9b

Abb. Nr. 9a und 9b: Zottenspitzennahe (apikale) und zottenbasisnahe (basale) V_{max}-Werte (Extinktionseinheiten) der einzelnen Patienten der untersuchten Kollektive:

a) für die α-Glucosidase und

b) für die Lactase/ß-Glucosidase.

u = Colitis ulcerosa-Patientin

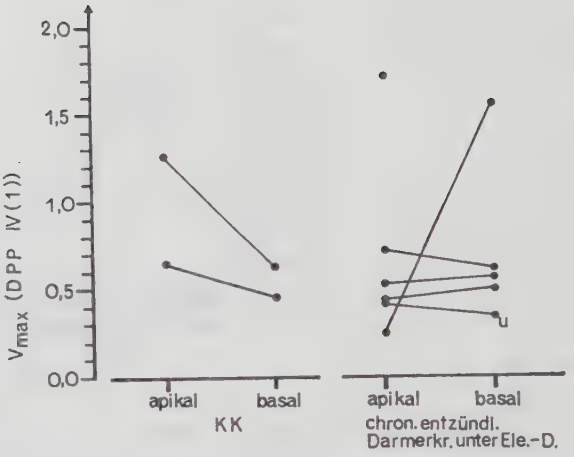

Abb. Nr. 9c

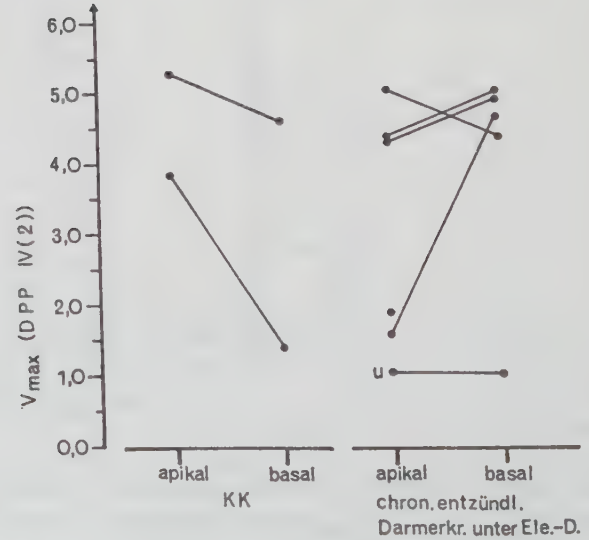

Abb. Nr. 9d

Abb. Nr. 9c und 9d: Zottenspitzennahe (apikale) und zottenbasisnahe (basale) V_{max}-Werte (Extinktionseinheiten) der einzelnen Patienten der untersuchten Kollektive für die Dipeptidylpeptidase IV:

c) Bindungsort 1 und

d) Bindungsort 2

u = Colitis ulcerosa-Patientin

3.7. Korrelation zwischen Zottenoberfläche und Akkumulationsrate für radioaktiv markiertes L-Phenylalanin

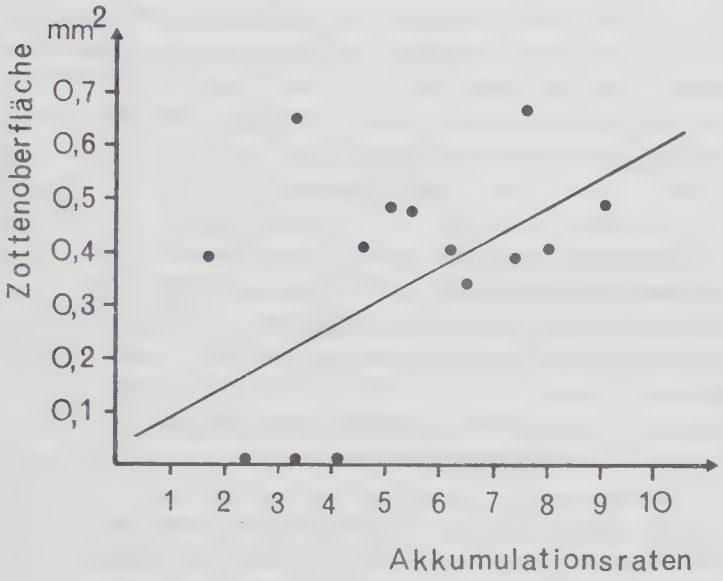

Abb. Nr. 10 - Produktmomentkorrelation zwischen Zottenoberfläche und H^3- bzw. C^{14}- L-Phenylalanin - Akkumulationsraten: $r = 0,61$, $n = 14$, $p < 5\ \%$
- Regressionsgerade : $y = x + 0,086$

Der Zusammenhang zwischen morhpologischen funktionellen Parametern wird hier am Beispiel der Korrelation von Zottenoberfläche und Transportleistung der Mucosa für aktiv zu resorbierendes L-Phenylalanin gezeigt. Diese Korrelation ist, wie in Abb. Nr. 10 dargestellt, signifikant.
Bei Zusammenstellung der Wertepaare der untersuchten Patienten ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von $r = 0,61$, welcher bei einem $n = 14$ signifikant ($p < 5\ \%$) ist (Sachs, 1974).

4. DISKUSSION

Die vorliegende Arbeit befaßte sich mit dem Einfluß von Elementardiät auf strukturelle und funktionelle Parameter der menschlichen Dünndarmschleimhaut und untersuchte Biopsien aus der ersten Jejunumschlinge bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, dünndarmgesunden Patienten und Patienten mit einheimischer Sprue.
Dabei ließen sich folgende Hauptbefunde erheben:

1) Bei Patienten mit aktivem Morbus Crohn ohne Befall der ersten Jejunumschlinge läßt sich in diesem Darmabschnitt nach mehr als vierzehntägiger Elementardiätgabe keine Auswirkung dieser Kostform auf Mucosaarchitektur, "in situ"-Enzymaktivitäten des Bürstensaums und in-vitro-Akkumulationsraten für C^{14}- bzw. H^{3}-Phenylalanin ermitteln.

2) Die Crohn-Patienten unter Elementardiät weisen gegegenüber einem dünndarmgesunden, normal ernährten Patientenkollektiv signifikant ($p = 5\ \%$) mehr Mitosen pro Krypte und basal tendenziell breitere Zotten bei unveränderter Höhe auf.

3) Colitis ulcerosa-Patienten unter Elementardiät besitzen in der ersten Jejunumschlinge signifikant ($p = 5\ \%$) schmalere und tendenziell längere Zotten als gleichernährte Crohn-Patienten; gegenüber dem darmgesunden, normal ernährten Kontrollkollektiv ergibt sich ein gleichartiger Unterschied: Die Zotten der Colitis-Patienten sind signifikant ($p = 2\ \%$) länger und tendenziell schmaler.

4) Die Sprue-Patienten zeigen, wie erwartet, gegenüber dem normal ernährten Kontrollkollektiv signifikant verlängerte Krypten, vermehrte Mitosen pro Krypte,

verminderte Zottenhöhen und -oberflächen sowie eine signifikante Verminderung der in-vitro-Akkumulationsraten für radioaktiv markiertes L-Phenylalanin und aller "in situ" untersuchten Bürstensaumenzyme.

Abgesehen von den zuletzt genannten klassischen Veränderungen bei der Sprue sind die übrigen Ergebnisse - quantitativ betrachtet - sämtlich Grenzbefunde.
Diese Tatsache kann nicht Problemen mit den verwendeten Methoden zugeschrieben werden, denn einerseits wurden mit ihrer Hilfe sowohl beim dünndarmgesunden, normal ernährten Patientenkollektiv als auch beim Sprue-Kollektiv bereits früher mit gleichen Techniken erhobene Befunde bestätigt (Himmer, 1982; Riecken et al., 1976).
Es ist daher eher wahrscheinlich, daß - wie mit unseren Untersuchungsverfahren gezeigt - tatsächlich keine Auswirkungen, also auch kein schädigender Effekt, der Elementardiät auf Struktur und Funktion der Mucosa des proximalen Dünndarms bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen vorliegt. Es muß allerdings eingeräumt werden, daß gegensinnige Auswirkungen auf Struktur und Funktion der Biopsate auf Untergruppen innerhalb unseres relativ heterogenen Patientenkollektivs maskiert sein könnten. So wäre es möglich, daß sich z.B. nach Trennung in Postresektionszustände, Art und Dauer von Medikamentenapplikation etc. für jede einzelne dieser Untergruppen Effekte von Elementardiät im Sinne diskreter adaptativer Phänomene manifestieren. Jedoch ist bei den vorliegenden relativ geringen Patientenzahlen eine solche Zergliederung in Untergruppen nicht möglich, die statistisch interpretierbar wäre.

Aufgrund eines Studienplanes, der aus den einleitend dargelegten Gründen kein elementardiäternährtes Kollektiv von Darmgesunden vorsieht, konnte zur möglichen Elementardiätwirkung auf den gesunden proximalen Dünndarm nicht Stellung genommen

werden. Die diskreten Mucosaarchitekturveränderungen in Richtung auf hyperregeneratorischen Umbau bei den elementardiäternährten Crohn-Patienten außerhalb der Makroläsion im Vergleich zu normal ernährten Personen ohne faßbare pathologische Befunde könnten daher sowohl als Ausdruck des bekannten diffusen Crohn-Befalls des Intestinaltraktes wie auch als Elementardiäteffekt gedeutet werden.

Die meisten Argumente sprechen jedoch gegen einen solchen Effekt: Erstens sind bereits vergleichbare Strukturveränderungen ohne Elementardiäteinfluß wie Verkürzung und Verplumpung der Zotten bei diskret verlängerten Krypten oder zumindest gesteigerter Mitoserate pro Krypte als Ausdruck eines beginnenden hyperregeneratorischen Umbaus im proximalen, nicht befallenen Jejunum bei Morbus Crohn beschrieben (Shyner u. Drury, 1962; Aluwihare, 1971; DeDombal et al., 1971; Ferguson u. Murray, 1971; Cook, 1972; Fahrländer u. Shalev, 1974; Ferguson et al., 1974; Goodman et al., 1976; Cheli u. Giacosa, 1977; Dunne et al., 1977; Ehms et al., 1977; Arvanitakis, 1979; Dvorak, 1979; Lorenz-Meyer et al., 1980; Himmer, 1982; Kirsner u. Shorter, 1982). Zweitens zeigt unter Elementardiät die Mehrzahl der tierexperimentellen Befunde einen gegenteiligen Schleimhautumformungstyp, nämlich eine eher hyporegeneratorische Adaptation (Levine, 1974; Menge et al., 1976; Riecken et al., 1979) an diese Kostform mit verminderter Kryptzellproduktionsrate und verkürzten Krypten (Nelson et al., 1978; Lehnert, 1979; Lorenz-Meyer et al., 1980; Ecknauer et al., 1981). Dabei entsprechen die Zottenhöhen entweder einer reinen Atrophie mit Verminderung dieses Parameters (Ecknauer et al., 1981) oder es liegen Mischformen vor. Sogar verlängerte Zotten werden - trotz Hyporegeneration - beschrieben (Lorenz-Meyer et al., 1980): Ein Befund, der möglicherweise Ausdruck einer verminderten Exfoliationsrate des Resorptionsepithels ist (Lehnert, 1979; Ecknauer et al., 1981). Drittens lassen sich die einzigen bisher vorgelegten morphometrischen Befunde am gesunden menschlichen Dünndarm unter Elementardiät (Hoensch et al., 1984) nicht im Sinne eines hyperregeneratorischen Schleimhautumbaues,

wie er bei unseren Crohn-Patienten vorliegt, interpretieren. Vielmehr gestatten es die unveränderten Kryptentiefen und verminderten Zottenhöhen in der Untersuchung von Hoensch et al. einen Elementardiäteffekt in Richtung auf eine beginnende Atrophie, also eine Hyporegeneration wie im Tierexperiment, anzunehmen.

Wollte man sich dennoch bemühen, Argumente für eine Verursachung des diskreten hyperregeneratorischen Schleimhautumbaus bei den Crohn-Patienten durch Elementardiät und nicht durch den diffusen, wenn auch makroskopisch nicht faßbaren Crohn-Befall zu finden, so wäre zu fragen, ob diese Kostform überhaupt Qualitäten besitzt, die einen Zusammenhang mit den tierexperimentell bekannten Stimuli für eine hyperregeneratorische Adaptation der Mucosa (Robinson, 1983) herstellen lassen.

An Modellen für diesen Umformungstyp sind das experimentelle Blindsacksyndrom (Menge et al., 1976), die Milchsäureschädigung (Riecken u. Martini, 1973) und die Zottenhyperplasie nach Darmresektion (Riecken et al., 1979) zu nennen. Beim Blindsacksyndrom kommt neben der Stase der Ingesta wahrscheinlich vor allem der bakteriellen Überwucherung z.B. mit Anaerobiern (Menge, 1983), beim Zustand nach proximaler intestinaler Resektion möglicherweise enterohormonalen Faktoren (Jacobs et al., 1982) eine pathophysiologisch bedeutsame Rolle zu.

Eine bakterielle Überwucherung des Dünndarms unter Elementardiät ist bisher nicht beschrieben. Im Gegenteil: Die Anzahl der Keime pro Gramm Stuhl bleibt wahrscheinlich unverändert, nimmt jedoch absolut wegen der Stuhlmengenreduktion ab (Crowther et al., 1973; Bounous u. Devroede, 1974; Bornside u. Cohn, 1975; Ruckdeschel, 1978; Young et al., 1979).

Ob sich das Keimspektrum zu Ungunsten der Anaerobier (Finegold u. Sutter, 1978) verschiebt, ist bisher nicht bestätigt. Menge et al. (1984) konnten nach langfristiger Elementardiätapplikation bei der Ratte weder nüchtern noch postcibal qualitative oder quantitative Veränderungen der jejunalen Bakterienflora ermitteln.

Für eine - in Analogie zur Schädigung des Resorptionsepithels

durch Milchsäureberieselung (Riecken u. Martini, 1973) - schleimhautschädigende Komponente in der Elementardiät gibt es bisher überhaupt keinen Anhalt. Außerdem sprechen die von uns erhobenen funktionellen Befunde mit unverändertem "in situ"-Enzymgehalt und normaler in-vitro-Akkumulation von radioaktiv markiertem L-Phenylalanin gegen eine Schädigung des Resorptionsepithels.

Hinsichtlich des dritten pathogenetisch potentiell für die Hyperregeneration der Mucosa bedeutsamen Faktors, nämlich Veränderungen des enterohormonalen Status, sind zwei Hauptkandidaten für eine trophische Wirkung am Darm, Enteroglucagon und GIP (gastric inhibitory polypeptide) (Creutzfeldt, 1984) zu nennen. Für beide Hormone gibt es beim Menschen bisher keine publizierten Daten zu Serum- oder gar Gewebespiegeln unter Elementardiät. Im Tierversuch wurde eine Senkung des Serumgastrinspiegels unter Elementardiät beschrieben (Ecknauer et al., 1981). Die Gewichtung dieses Befundes ist schwierig, denn sowohl ist die Rolle des Gastrins für die intestinale Proliferation noch unklar als auch die Bedeutung von Plasmaspiegeln in Bezug auf Gewebespiegel und deren Auswirkungen am Zielgewebe. Daher lassen sich zur Zeit für eine proliferationssteigernde Wirkung von Elementardiät via enterohormonale Effekte keine Argumente finden. Insgesamt ist also eine Verursachung des diskreten hyperregeneratorischen Schleimhautumbaus im Jejunum bei unseren Crohn-Patienten durch die Elementardiät mit großer Wahrscheinlichkeit abzulehnen. Diese Kostform weist also nicht nur keine negativen Effekte auf, sondern sie erhält - im Gegensatz zur parenteralen Ernährung, welche zur Mucosaatrophie (Hughes et al., 1978) führt - die Schleimhautarchitektur.

Der Pathomechanismus dieser diskreten Schleimhautumformung im Rahmen des Morbus Crohn ist noch nicht hinreichend bekannt. Vielleicht sind die wiederholt nachgewiesenen Veränderungen der Bakterienflora beim Morbus Crohn (Prizont et al., 1970; Axelsson u. Justesen, 1977; Kirsner u. Shorter, 1982) z.B. in Form einer bakteriellen Übersiedelung proximaler Dünndarmab-

schnitte aufgrund von Resektionen oder aufgrund ausgeprägter Entzündungen distaler Dünndarmabschnitte von Bedeutung (Himmer, 1982).
Die drei Patienten mit Colitis ulcerosa unter Elementardiät zeigen im Jejunum keinen vergleichbaren Umbau. Hier könnte sich ein möglicher "ökonomisierender" Effekt der Elementardiät auf die Regeneration des Resorptionsepithels bemerkbar machen: Bei unveränderter Kryptentiefe, also - unter Vorbehalt einer fehlenden Ausweitung der Kryptzellproliferationszone (Rijke et al., 1975) - gleicher Kryptzellproduktionsrate, wurden ähnlich einer tierexperimentellen Mitteilung mit gleichartiger Elementardiät (Lorenz-Meyer et al., 1980) längere oberflächengleiche Zotten produziert.
Es liegt nahe, diesen bei Colitis ulcerosa-Patienten sozusagen nicht mehr durch die diffusen Crohn-Veränderungen der Schleimhaut maskierten Befund in einem Zusammenhang mit der wahrscheinlich unter Elementardiät verminderten Bakterienflora zu sehen: Tierexperimentell wurde nämlich ein analoges Schleimhautbild unter Keimarmut beobachtet (Dubos, 1966; Creamer, 1967; Riecken u. Martini, 1973; Clarke, 1975).

Funktionelle Veränderungen des Resorptionsepithels konnten - außer den klassischen Funktionseinbußen bei der Sprue - in der vorgelegten Studie nicht nachgewiesen werden. Dies verwundert bei der in-vitro-Akkumulation von C^{14}- bzw.- H^3-L-Phenylalanin nicht, da die morphometrisch faßbaren Veränderungen Grenzbefunde sind, die nicht zu Oberflächenveränderungen führen und sich daher auch nicht in diesem naturgemäß wesentlich von der resorbierenden Oberfläche bestimmten Parameter niederschlagen können. Gemessen an den Enzymbestimmungen, welche die Funktion der Bürstensaummembran als einen "in situ"-Parameter, d.h. auf der Ebene einzelner Zellen in Beziehung zur Mucosaarchitektur beschreiben, bestehen auch auf dieser Ebene weder positive (z.B. im Sinne einer Enzymaktivitäts- und damit Digestionsleistungssteigerung) noch negative Effekte der Elementardiät. Es läßt sich natürlich nicht ausschließen, daß bei Analyse weiterer

funktioneller Parameter doch Auswirkungen dieser Kostform auf Einzelkomponenten der Funktion der Mucosa des proximalen Dünndarms bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen nachweisbar werden. So sind ja selbst innerhalb der Bürstensaummembran funktionelle Dissoziationen einzelner Enzymaktivitäten sowohl experimentell induziert (Gutschmidt et al., 1982) wie auch spontan im Rahmen pathologischer Zustände (Batt et al., 1984) beschrieben. Daher könnte bei normaler Disaccharidasenaktivität auch unter Elementardiät bei Crohnpatienten durchaus die Monooxygenasenaktivität wie bei Normalpersonen nach dieser Kostform (Hoensch et al., 1984) vermindert sein. Diese Veränderungen mußten vor allem auf zellulärer Ebene von statten gehen, denn es ist nicht zu erwarten, daß unter dieser Kostform wesentliche funktionelle Parameter des Resorptionsepithels aufgrund von Oberflächenveränderungen der Zotten bzw. der Mucosa eintreten, wie unsere Daten nach Anwendung der empfindlichsten Meßgröße für solche Veränderungen, der dreidimensionalen Morphometrie nach Mikrodissektion gezeigt haben.
Von den benutzten morphologischen Verfahren ist lediglich die Zählung der Mitosen pro Krypte mit einer recht großen Fehlerbreite (ungefähr 20 %) behaftet und daher kritisch zu werten. Auch die in-vitro-Akkumulation für C^{14}- bzw. H^{3}-L-Phenylalanin ist unabhängig von seiner Beziehung zur resorbierenden Oberfläche auch in Bezug auf die einzelnen Zellen nur als globaler Parameter zu werten, da er nicht kinetisch, sondern mittels Endpunktbestimmung durchgeführt wurde.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Elementardiät ist ein therapeutisches Prinzip, welches bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zur Anwendung gelangt. Unabhängig von dem günstigen Effekt, daß diese Kostform nicht zur Atrophie der am Entzündungsprozeß unbeteiligten Darmabschnitte führt wie die therapeutische Alternative einer parenteralen Ernährung, gibt es jedoch auch einige Hinweise für mögliche negative Auswirkungen der Elementardiät auf Struktur und Funktion der jejunalen Mucosa. Die vorliegende Studie untersuchte daher an Biopsien mittels morphometrischer Verfahren an mikrodissezierter und auch histologisch aufbereiteter Schleimhaut und anhand funktioneller Methoden für das Resorptionsepithel ("in situ"-Enzymhistochemie, in-vitro-Akkumulationsraten von C^{14}- bzw. H^3-L-Phenylalanin) den Effekt von mindestens zweiwöchiger Elementardiätgabe auf das nicht entzündlich veränderte Jejunum bei Patienten mit M. Crohn und Colitis ulcerosa. Als Vergleichskollektiv dienten Patienten gleicher Erkrankung unter Normalkost aus einer früheren Untersuchung aus diesem Arbeitskreis, als interne Kontrollen Patienten mit funktionellem Darmsyndrom (sog. Kontrollkollektiv) und flacher Schleimhaut bei Sprue, beide unter Normalkost. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Wilcoxon-W_n-Testen und ergab neben der Reproduzierbarkeit der bekannten Normalwerte für das Kontrollkollektiv und den klassischen Struktur- und Funktionsveränderungen bei den Sprue-Patienten folgende Hauptbefunde: Bei Patienten mit aktivem M. Crohn läßt sich in der nicht befallenen ersten Jejunumschlinge im Vergleich zu normal ernährten Crohnpatienten kein Effekt der oralen Elementardiätgabe auf Mucosaarchitektur, "in situ"-Enzymaktivität und in-vitro-Akkumulationsraten ermitteln. Beide Patientengruppen zeigten gegenüber normal ernährten dünndarmgesunden Patienten einen diskreten hyperregeneratorischen Schleimhautumbau: Eine signifikante Erhöhung der Mitosen pro Krypte ($p < 5$ %) und eine tendenzielle Zottenbasisverbreiterung ($p = 10$ %) in der vorliegenden Untersuchung und eine tendenzielle Kryptenverlängerung und Zottenoberflächenverringerung in

der Crohn-Gruppe der Voruntersuchung. Diese Befunde sind im Rahmen der Beteiligung des gesamten Intestinaltrakts auch außerhalb der Makroläsion zu werten.
Die Colitis ulcerosa-Patienten zeigen unter Elementardiät im Jejunum signifikant ($p = 5\ \%$) schmalere und tendenziell ($p = 10\ \%$) im Prinzip längere Zotten als gleich ernährte Crohn-Patienten. Eine Differenz, die auch gegenüber normalernährten, dünndarmgesunden Kontrollen (signifikant längere und tendenziell schmalere Zotten) zu verzeichnen ist und daher wahrscheinlich auf einen Elementardiäteffekt beim Colitis-Kollektiv deutet, der sozusagen nicht durch die Mucosaveränderungen des "diffusen Crohn" maskiert ist. Auf funktioneller Ebene ergaben sich keinerlei Differenzen zwischen diesen Kollektiven. Ein negativer Einfluß auf Struktur und Funktion der jejunalen Schleimhaut von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen konnte somit nicht nachgewiesen werden.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1) Aluwihare APR: Electron mikroskopy in Crohn's disease
Gut, 12 (1971) 509 - 518

2) Arvanitakis C: Abnormalities of jejunal mucosal enzymes in ulcerative colitis and Crohn's disease
Digestion, 19 (1979) 259 - 266

3) Axelsson CK, Justesen T: Studies of the duodenal and fecal flora in gastrointestinal disorders during treatment with an elemental diet
Gastroenterology, 72 (1977) 397 - 401

4) Batt RM, Carter MW, Peters TJ: Biochemical changes in the jejunal mucosa of dogs with a naturally occuring enteropathy associated with bacterial overgrowth
Gut, 25 (1984) 816 - 823

5) Beck IT, Dinda PK, Da Costa LR, Beck M: Sugar absorption by small biopsy samples from patients with primary lactase deficiency and with adult celiac disease
American Journal of digestive diseases, 21 (1976) 946 - 952

6) Berg G, Wagner H, Weber L: Bilanzierte ballastfreie Ernährung bei Darmerkrankung
Deutsche Medizinische Wochenschrift, 97 (1972) 826 - 829

7) Bornside GH, Cohn I: Stability of normal human fecal flora during a chemically defined, low residue liquid diet
Ann.Surg., 181 (1975) 58

8) Bounous G, Devroede GJ: Effects of an elemental diet on human fecal flora
Gastroenterology, 66 (1974) 210 - 214

9) Bury KD, Stephens RV, Randall HT: Use of a chemically defined elemental diet for nutritional management of fistulas of the alimentary tract
The American Journal of Surgery, 121 (1971) 174 - 183

10) Canzler H: Grundlagen der Sonderernährung
Internist, 19 (1978) 28 - 43

11) Chakravarti KR, Sehgal AK, Chakravarti RN, Chhuttani PN: A study of intestinal function and morphology in non-specific ulcerative colitis in acute phase and remission in India
Digestive diseases,18 (1973) 191 - 198

12) Cheli R, Giacosa A: Inflammatory cell count and identification in specific duodenitis
Comparison with jejunal findings
Endoscopy, 9 (1977) 147 - 151

13) Clarke RM: Mucosal architecture and epithelial cell production rate in the small intestine of the albino rat
Journal of Anatomy, 107 (1970) 519 - 529

14) Clarke RM: Diet, mucosal architecture and epithelial cell production in the small intestine of specified-pathogen-free and conventional rats
Laboratory animals, 9 (1975) 201 - 209

15) Conell AM: The effects of dietary fiber on gastrointestinal motor function
The American Journal of Clin.Nutr., 31 (1978) 152 - 156

16) Cook MG: The size and histological appearance of mesenteric lymphnodes in Crohn's disease
Gut, 13 (1972) 970 - 972

17) Creamer B: The turnover of the epithelium of the small intestine
British med. Bull., 23 (1967) 226 - 230

18) Creutzfeldt W: Dünndarm - Pankreas: Entero-endokrine Achse
Vortrag anläßlich der 49. Jahresversammlung der Schweizerischen Gesellschaft für Gastroenterologie,
Bern, 26.10.1984

19) Crowther JS, Drasar BS, Goddard P, Hill MJ, Johnson K: The effect of a chemically defined diet on the fecal flora and fecal steroid concentration
Gut, 14 (1973) 790

20) De Dombal FT, Burton L, Goligher JC: Recurrence of Crohn's disease after primary excisional surgery
Gut, 12 (1971) 519 - 527

21) Dubos R: The microbiota of the gastrointestinal tract
Gastroenterology, 51 (1966) 868 - 874

22) Dunne WT, Cooke WT, Allan RN: Enzymatic and morphometric evidence for Crohn's disease as a diffuse lesion of the gastrointestinal tract
Gut, 18 (1977) 290 - 294

23) Dvorak AM, Connell AB, Dickersin GR: Crohn's disease: A scanning electron mikroscopic study
Human Pathology, 10, Nr. 2 (1979) 165 - 177

24) Ecknauer R, Sircar B, Johnson LR: Effect of dietary bulk on small intestinal morphology and cell renewal in the rat
Gastroenterology, 81 (1981) 781 - 786

25) Ehms H, Miller B, Borchard F, Wienbeck M, Strohmeyer G: Endoskopische und histologische Befunde im oberen Gastrointestinaltrakt bei Patienten mit Morbus Crohn
Verh.dtsch.Ges.Innere Medizin, 83 (1977) 455 - 459

26) Einarson L: On the theory of gallocyanin chromalum staining and its application for quantitative estimation of basophilia.
A selective staining of exquisit progressivity
Acta Pathol.Microbiol.Scand., 28 (1951) 82 - 102

27) Eisenthal R, Cornish-Bowden A: The direct linear plot. A new graphical procedure for estimating enzyme kinetic parameters
Bioch. J., 139 (1974) 715 - 720

28) Fahrländer H, Shalev E: Colitis ulcerosa und Enterocolitis regionalis Crohn
Deutsche Medizinische Wochenschrift, 99 (1974)
2235 - 2240

29) Ferguson A, Logan RFA, MacDonald TT: Increased mucosal damage during parasite infection in mice fed an elemental diet
Gut, 21 (1980) 37 - 43

30) Ferguson A, Murray D: Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human jejunum
Gut, 12 (1971) 988 - 994

31) Ferguson R, Allan RN, Cooke WT: The proximal jejunal mucosa in colonic Crohn's disease and ulcerative colitis
Gut 15 (1974) 839

32) Ferguson R, Allan RN, Cooke WT: A study of the cellular infiltrate of the proximal jejunal mucosa in ulcerative colitis and Crohn's disease
Gut, 16 (1975) 205 - 208

33) Finegold SM, Sutter VL: Fecal flora in different populations, with special reference to diet
The American Journal of Clin.Nutrition, 31 (1978) 116 - 122

34) Franklin JL, Rosenberg IH: Impaired folic acid absorption in inflammatory bowel disease: Effects of Salicylazo - sulfapyridin (Azulfidine)
Gastroenterology, 64 (1973) 517 - 525

35) Göschke H: Behandlung intestinaler Fisteln mit ballastfreien Formeldiäten
Kurzfassung der Vorträge vom Symposium in Bad Kissingen am 9.11.1979, Die Therapie von Erkrankungen des Verdauungstrakts mit ballastfreien niedermolekularen Formeldiäten

36) Goodman MJ, Skinner JM, Truelove SC: Abnormalities in the apparently normal bowel mucosa in Crohn's disease
Lancet, February 7 (1976) 275 - 278

37) Gossrau R: Histochemische und biochemische Untersuchung der α-Glucosidasen mit 2-Naphtyl- α-D-Glucosid
Histochemistry, 49 (1976) 193 - 211

38) Gutschmidt S: "In situ" determinations of apparent K_m and V_{max} of brush border disaccharidases along the villi of normal human jejunal biopsy specimens
Histochemistry, 71 (1981) 451 - 462

39) Gutschmidt S, Emde C, Riecken EO: Quantification of -Glucosidases along the villus of the small intestine in man
Histochemistry, 67 (1980) 85 - 97

40) Gutschmidt S, Gossrau R: A quantitative histochemical study of dipeptidylpeptidase IV (DPP IV)
Histochemistry, 73 (1981) 285 - 304

41) Gutschmidt S, Kaul W, Riecken EO: A quantitative histochemical technique for the characterization of -glucosidases in the brush-border membrane of rat jejunum
Histochemistry, 63 (1979) 81 - 101

42) Gutschmidt S, Lorenz-Meyer H, Riecken EO, Menge H: Mikrodensitometrische Untersuchungen zur Charakterisierung von Enzymaktivitäten am Gewebsschnitt mittels enzymhistochemischer Farbreaktionen
Acta histochemica (Jena), Suppl. 20 (1978) 249 - 259

43) Gutschmidt S, Menge H, Riecken EO: "In situ" kinetic data of brush-border disaccharidases at different villus sites during intestinal adaptation
In: Mechanisms of intestinal adaptation (Robinson JWL, Dowling RH, Riecken EO eds)
MTP press Falcon House Lancaster (1982) 371 - 382

44) Heinrich K: Einführung in das halbautomatische Bildanalysesystem
Leitz ASM-Prospekt 1979

45) Himmer KJ: Untersuchung zur Frage eines diffusen entzündlichen Befalls des Gastrointestinaltraktes beim Morbus Crohn
Inauguraldissertation, Marburg 1982

46) Hoensch HP, Steinhardt HJ, Weiss G, Haug D, Maier A, Malchow H: Effects of semisynthetic diets on xenobiotic metabolizing enzyme activity and morphology of small intestinal mucosa in humans
Gastroenterology, 86 (1984) 1519 - 1530

47) Hughes CA, Bates T, Dowling RH: Cholecystokinin and secretin prevent the intestinal mucosal hypoplasia of total parenteral nutrition in the dog
Gastroenterology, 75 (1978) 34 - 41

48) Jacobs LR, Polak JM, Bloom SR, Dowling RH: Intestinal mucosal and fasting plasma levels of immunoreactive enteroglucagon in three models of intestinal adaptation: resection, hypothermic, hyperphagia and lactation in the rat
In: Mechanisms of intestinal adaptation (Robinson JWL, Dowling RH, Riecken EO eds)
MTP press Falcon House Lancaster (1982) 231 - 242

49) Jankey N, Price LA: Small intestinal histochemical and histological changes in ulcerative colitis
Gut, 10 (1969) 267 - 269

50) Kern F, Birkner HJ, Ostrower VS: Binding of bile acids by dietary fiber
The American Journal of Clin.Nutr., 31 (1978) 175 - 179

51) Kirsner JB, Shorter RG: Recent developments in "nonspecific" inflammatory bowel disease
The new Engalnd Journal of Medicine, 306 (1982)
first of two parts 775 - 785
second of two parts 837 - 848

52) Kraft SC: The regional lymphocytes in regional enteritis
Gastroenterology, 75 (1978) 319 - 321

53) Lehnert S: Changes in growth kinetics of jejunal epithelium in mice maintained on an elemental diet
Cell Tissue Kinetics, 12 (1979) 239 - 248

54) Levine GM, Deren JJ, Steiger E, Zinno R: Role of oral intake in maintenance of gut mass and disaccharidase activity
Gastroenterology, 67 (1974) 975 - 982

55) Lojda Z, Gossrau R, Schiebler TH: Enzymhistochemische Methoden
Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1976)

56) Lojda Z, Kraml J: Indigogenic methods for glycosidases.III. An improved method with 4Cl-5Br-3-Indolyl-ß-D-fucoside and its application in studies of enzymes in the intestine, kidney and other tissues
Histochemie, 25 (1971) 195 - 207

57) Lorenz-Meyer H, Fimmel C, Teutenberg M: Der Effekt der Elementardiät auf Morphologie und Funktion der Dünndarmschleimhaut nach Langzeitexposition
Aktuelle Ernährungsmedizin, 5 (1980) 74 - 80

58) Lorenz-Meyer H, Köhn R, Riecken EO: Vergleich verschiedener morphometrischer Methoden zur Erfassung der Schleimhautoberfläche des Rattendünndarms und deren Beziehung zur Funktion
Histochemistry, 49 (1976) 123 - 129

59) Lorenz-Meyer H, Ziegler K, Böger M, Adler G, Rohde H, Brandes W: Quantitative Untersuchungen zur Struktur und Funktion der Dünndarmschleimhaut an endoskopisch gewonnenem Biopsiematerial
Z.Gastroenterologie, 18 (1980) 605 - 616

60) Menge H: Blindsacksyndrom
In: Handbuch der inneren Medizin (Caspary WF edit), Teil 3B,
Springer, Berlin,Heidelberg,New York (1983) 388 - 413

61) Menge H, Robinson JWL, Riecken EO: Anpassungsmöglichkeiten der Dünndarmschleimhaut an verschiedenen intraluminale Milieuveränderungen
Z.Gastroenterologie, 14 (1976) 420 - 433

62) Menge H, Simes G, Wagner J, Hahn H, Riecken EO: Die quantitative und qualitative Erfassung der Bakterienbesiedlung des Jejunums nach langfristiger Elementardiät-Ernährung der Ratte
Schweiz. Medizinische Wochenschrift (1984), Abstrakt, im Druck

63) Miller JM, Valbuena RM, Remigo MR: Protection by an elemental diet against the toxic intestinal changes of 5-Fluorouracil in Rats
Journal of abdominal Surgery, 20 (1978) 162 - 165

64) Mirkovitch V, Robinson JWL, Menge H, Cobo F: The consequences of ischaemic after mechanical obstruction of the dog ileum
Res.Exp.Med., 168 (1976) 45 - 55

65) Mohiuddin M, Kramer S: Therapeutic effect of an elemental diet on Proline absorption across the irridiated rat small intestine
Radiation Research, 75 (1978) 660 - 663

66) Nelson LM, Carmichael HA, Russell RI, Lee FD: Small-intestinal changes induced by an elemental diet (Vivonex) in normal rats
Clinical Science and Molecular Medicine, 55 (1978) 509 - 511

67) Pena AS, Truelove SC: Hypolactasia and ulcerative colitis
Gastroenterology, 64 (1973) 400 - 404

68) Prizont R, Hersh T, Floch MH: Jejunal bacterial flora in chronic small bowel disease I. Celiac disease II. Regional enteritis
The American Journal of Clin.Nutr., 23 (1970) 1602 - 1607

69) Riecken EO: Die normale Dünndarmschleimhaut und ihre Veränderung bei einheimischer Sprue
Deutsche Medizinische Wochenschrift, 95/45 (1970) 2296 - 2303

70) Riecken EO: Wann sollen parenterale Ernährung und Elementardiäten bei entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzt werden ?
Internist, 19 (1978) 687 - 691

71) Riecken EO, Martini GA: Die Klassifizierung pathologischer Dünndarmschleimhautbilder
Deutsche Medizinische Wochenschrift, 98 (1973) 998 - 1004

72) Riecken EO, Menge H, Gutschmidt S: Strukturelle und funktionelle Adaptation des Dünndarms
Medizinische Klinik, 74 (1979) 415 - 424

73) Riecken EO, Sahlfeld M, Lorenz-Meyer H:
Quantitative Untersuchungen zur dreidimensionalen Struktur der Dünndarmschleimhaut bei Gesunden und Patienten mit einheimischer Sprue
Deutsche Medizinische Wochenschrift, 101 (1976) 51 - 53

74) Rijke RPC, Plaisier H, Hoogeven AT, Lamerton LF, Galjaard J: The effect of continouus irradiation on cell proliferation and maturation in small intestinal epithelium
Cell Tissue Kinetics, 8 (1975) 441 - 453

75) Robinson JWL: Adaptationsformen der Dünndarmschleimhaut
In: Handbuch der inneren Medizin (Caspary WF edit), Teil 3A,
Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1983) 542 - 566

76) Ruckdeschel G: Darmflora und Elementardiät
Symposium in Bad Kissingen siehe Nr.35

77) Russel RI, Atherton ST, Nelson LM, Robertson E, Lee FD:
Effect of an elemental diet (Vivonex) on the absorption
abnormalities and histological appearances of the Jejunum
in untreated adult celiac desease
Digestion, 19 (1979) 335 - 339

78) Sachs L: Abhängigkeitsmaß: Korrelation und Regression
In: Angewandte Statistik
Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1974) 298 - 328

79) Sadikali F: Dipeptidase defiency and malabsorption of
glycylglycine in disease states
Gut, 12 (1971) 276 - 283

80) Salem SN, Truelove SC, Richards WCD: Small-intestinal and
gastric changes in ulcerative colitis: A biopsy study
British medical Journal, 1 (1964) 394 - 398

81) Salem SN, Truelove SC: Small-intestinal and gastric
abnormalities in ulcerative colitis
British medical Journal, 1 (1965) 827 - 831

82) Scully C, Cochran KM, Russell RI, Ferguson MM, Ghouri MAK,
Lee FD, MacDonald DG, McIntyre PB: Crohn's disease of the
mouth: an indicator of an intestinal involvement
Gut, 23 (1982) 198 - 201

83) Shiner M, Drury RAB: Abnormalities of the small intestinal mucosa in Crohn's disease (regional enteritis)
American Journal of digestive diseases, 7 (1962) 744 - 759

84) Steinhardt HJ, Hartmann F, Malchow H: Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen mit vollresorbierbaren Diäten
Internist, 19 (1978) 44 - 51

85) Weiner R, Schmoz G, Hartig W, Matkowitz R, Conradi G: Enterale Resorption unter oraler bilanzierter synthetischer Diät (Berlamin)
Zentralblatt für Chirurgie, 105 (1980) 121 - 127

86) Wilkinson GN: Statistical estimations in enzyme kinetics
Biochem.Journal, 80 (1961) 324 - 332

87) Young EA, Cioletti LA, Winborn WB, Traylor JB, Weser E: Comparative study of nutritional adaptation to defined formula diets in rats
American Journal of Clin.Nutr., 33 (1980) 2106 - 2118

7. ANHANG

7.1. Tabelle 7

Tabelle 7a Einzeldaten

Ergebnisse Mittelwert ± Standardabweichung ± S.E.E.

Kontrollkollektiv (KK)

MIKRODISSEKTION	Pat.-Nr. 1	Pat.-Nr. 2	Pat.-Nr. 3
Zottenoberfläche mm^2	0,4012±0,1424 ±0,0291	0,4149±0,1822 ±0,0372	0,3895±0,1438 ±0,0294
Zottenhöhe/mm	0,5077±0,0806 ±0,0165	0,5146±0,0762 ±0,0152	0,4889±0,0526 ±0,0107
Breite oben/mm	0,2806±0,1131 ±0,0261	0,2672±0,1150 ±0,0230	0,2329±0,0650 ±0,0127
Breite basal/mm	0,3258±0,0995 ±0,0203	0,3522±0,1388 ±0,0283	0,3309±0,1067 ±0,0218
Kryptentiefe/mm	0,1505±0,0181 ±0,0064	0,1581±0,0149 ±0,0047	0,1518±0,0103 ±0,0031
Zottenhöhe durch Kryptentiefe	3,38	3,26	3,22
Zottenhöhe durch Breite basal	1,56	1,46	1,48
Zotten pro mm^2	29	21	24
Krypten pro mm^2	119	200	156
Krypten pro Zotten	4,13	9,52	6,50
Vergrößerung pro mm^2	11,64	8,71	9,35
Mitosen pro Krypte	3,71 ±0,49 ±0,19	2,60 ±0,89 ±0,40	2,18 ±0,98 ±0,30
HISTOLOGIE			
Epithelzellhöhe Zotte in /um	34,58 ±2,16 ±0,68	32,30 ±3,23 ±1,02	- -
Kryptzellhöhe /um	22,04 ±2,40 ±0,76	21,74 ±1,91 ±0,58	- -
Zellen/100 /um Zotte	24,70 ±2,00 ±0,63	23,10 ±1,66 ±0,53	- -
Zellen/100 /um Krypte	25,50 ±2,56 ±0,91	23,80 ±1,75 ±0,55	- -

Tabelle 7b Einzeldaten

Ergebnisse Mittelwert ± Standardabweichung ± S.E.M.

Kontrollkollektiv (KK)

MIKRODISSEKTION	Pat.-Nr. 4	Pat.-Nr. 5	Pat.-Nr. 6
Zottenoberfläche	0,3319±0,1110	-	0,4120±0,1799
mm^2	±0,0227	-	±0,0384
Zottenhöhe/mm	0,4306±0,0764	-	0,5855±0,0954
	±0,0156	-	±0,0203
Breite oben/mm	0,2247±0,1016	-	0,2134±0,1143
	±0,0207	-	±0,0238
Breite basal/mm	0,2940±0,1175	-	0,3498±0,1274
	±0,0240	-	±0,0272
Kryptentiefe/mm	0,1977±0,0262	-	0,1264±0,0199
	±0,0066	-	±0,0053
Zottenhöhe durch Kryptentiefe	2,18	-	4,63
Zottenhöhe durch Breite basal	1,46	-	1,67
Zotten pro mm^2	24	-	19
Krypten pro mm^2	262	-	194
Krypten pro Zotten	10,92	-	10,21
Vergrößerung pro mm^2	7,96	-	7,99
Mitosen pro	2,10	-	2,88
Krypte	±0,99	-	±0,83
	±0,31	-	±0,29
HISTOLOGIE			
Epithelzellhöhe	30,69	-	33,82
Zotte in /um	±3,63	-	±3,78
	±1,01	-	±1,20
Kryptzellhöhe	18,12	-	20,52
/um	±1,67	-	±3,30
	±0,46	-	±1,01
Zellen/100			
/um Zotte	24,67	-	22,70
	±1,58	-	±2,16
	±0,53	-	±0,68
Zellen/100	22,40	-	23,00
/um Krypte	±0,84	-	±1,70
	±0,27	-	±0,54

Tabelle 7c Einzeldaten

Ergebnisse Mittelwert ± Standardabweichung ± S.E.M.

Kontrollkollektiv (KK)

MIKRODISSEKTION	Pat.-Nr. 7	Pat.-Nr. 8	Pat.-Nr. 9
Zottenoberfläche mm^2	0,3577±0,1862 ±0,0372	0,3477±0,1438 ±0,0307	0,2930±0,1183 ±0,0252
Zottenhöhe/mm	0,4847±0,1327 ±0,0265	0,4233±0,0589 ±0,0126	0,4998±0,1020 ±0,0217
Breite oben/mm	0,1910±0,0698 ±0,0140	0,3089±0,1198 ±0,0255	0,1550±0,0503 ±0,0163
Breite basal/mm	0,3365±0,1053 ±0,0211	0,3465±0,1402 ±0,0299	0,2139±0,0765 ±0,0163
Kryptentiefe/mm	0,1203±0,0193 ±0,0044	0,1591±0,0167 ±0,0034	0,1808±0,0076 ±0,0023
Zottenhöhe durch Kryptentiefe	4,00	2,66	2,77
Zottenhöhe durch Breite basal	1,41	1,22	2,34
Zotten pro mm^2	22	23	25
Krypten pro mm^2	184	200	236
Krypten pro Zotten	8,35	8,70	9,44
Vergrößerung pro mm^2	7,87	8,00	7,33
Mitosen pro Krypte	2,67 ±0,58 ±0,33	- -	2,50 ±1,31 ±0,38
HISTOLOGIE			
Epithelzellhöhe Zotte in /um	33,57 ±3,74 ±0,88	33,82 ±4,18 ±1,32	34,96 ±4,36 ±1,13
Kryptzellhöhe /um	23,97 ±3,92 ±1,09	19,76 ±1,60 ±0,51	17,86 ±2,56 ±0,81
Zellen/100 /um Zotte	22,22 ±2,54 ±0,85	22,80 ±2,25 ±0,71	23,80 ±0,79 ±0,25
Zellen/100 /um Krypte	26,67 ±3,72 ±1,52	24,40 ±2,07 ±0,65	22,00 ±1,76 ±0,57

Tabelle 7d Einzeldaten

Ergebnisse Mittelwert ± Standardabweichung ± S.E.M.

	Kontrollkollektiv (KK)		Crohnkollektiv unter Elementardiät			
MIKRODISSEKTION	Pat.-Nr. 10		Pat.-Nr. 11		Pat.-Nr. 12	
Zottenoberfläche mm^2	0,6784±0,3245	±0,0692	0,4232±0,2563	±0,0484	0,4052±0,1730	±0,0361
Zottenhöhe/mm	0,5720±0,1647	±0,0351	0,5975±0,0455	±0,0083	0,4350±0,0785	±0,0164
Breite oben/mm	0,3569±0,1539	±0,0328	0,1758±0,0324	±0,0061	0,2870±0,1230	±0,0262
Breite basal/mm	0,5598±0,1968	±0,0420	0,3028±0,1462	±0,0281	0,4315±0,1681	±0,0358
Kryptentiefe/mm	0,1876±0,0343	±0,0089	0,1735±0,0115	±0,0036	0,1636±0,0198	±0,0051
Zottenhöhe durch Kryptentiefe	3,05		3,46		2,66	
Zottenhöhe durch Breite basal	1,02		1,97		1,01	
Zotten pro mm^2	18		17		22	
Krypten pro mm^2	232		123		208	
Krypten pro Zotten	12,89		7,24		9,45	
Vergrößerung pro mm^2	12,21		7,19		8,91	
Mitosen pro Krypte	1,67	±1,29 ±0,33	-	-	3,0	±0,89 ±0,22
HISTOLOGIE						
Epithelzellhöhe Zotte in /um	26,35	±3,65 ±0,94	34,20	±3,10 ±0,98	33,82	±6,06 ±1,92
Kryptzellhöhe /um	16,66	±2,92 ±0,81	23,12	±3,42 ±0,99	21,66	±3,60 ±1,14
Zellen/100 /um Zotte	26,20	±2,20 ±0,70	25,80	±1,99 ±0,63	24,50	±1,72 ±0,54
Zellen/100 /um Krypte	22,33	±1,72 ±0,50	25,20	±1,69 ±0,53	22,73	±1,85 ±0,56

Tabelle 7e Einzeldaten
Ergebnisse Mittelwert ± Standardabweichung ± S.E.M.

Crohnkollektiv unter Elementardiät

MIKRODISSEKTION	Pat.-Nr. 13	Pat.-Nr. 14	Pat.-Nr. 15
Zottenoberfläche mm^2	0,4843±0,1640 ±0,0322	0,3967±0,1436 ±0,0287	0,5319±0,1835 ±0,0360
Zottenhöhe/mm	0,4802±0,0668 ±0,0131	0,4644±0,0734 ±0,0147	0,5426±0,0975 ±0,0191
Breite oben/mm	0,3316±0,1583 ±0,0310	0,2750±0,1047 ±0,0203	0,3037±0,1065 ±0,0209
Breite basal/mm	0,4361±0,1437 ±0,0282	0,3542±0,1232 ±0,0246	0,5225±0,1334 ±0,0262
Kryptentiefe/mm	0,1343±0,0223 ±0,0044	0,1933±0,0333 ±0,0061	0,1752±0,0186 ±0,0042
Zottenhöhe durch Kryptentiefe	3,58	2,40	3,10
Zottenhöhe durch Breite basal	1,10	1,29	1,06
Zotten pro mm^2	20	27	15
Krypten pro mm^2	200	182	168
Krypten pro Zotten	10,0	6,74	11,20
Vergrößerung pro mm^2	9,68	10,72	7,89
Mitosen pro Krypte	3,20 ±0,45 ±0,20	3,11 ±0,60 ±0,20	-
HISTOLOGIE			
Epithelzellhöhe Zotte in /um	29,64 ±4,31 ±1,36	32,30 ±3,69 ±1,17	31,44 ±3,83 ±1,15
Kryptzellhöhe /um	18,62 ±4,18 ±1,32	22,80 ±2,53 ±0,80	18,62 ±2,16 ±0,68
Zellen/100 /um Zotte	25,63 ±2,26 ±0,80	25,10 ±0,16 ±0,05	23,80 ±1,93 ±0,61
Zellen/100 /um Krypte	28,67 ±1,15 ±0,66	23,70 ±1,89 ±0,60	26,80 ±1,03 ±0,33

Tabelle 7f Einzeldaten

Ergebnisse Mittelwert ± Standardabweichung ± S.E.M.

	Crohn-Kollektiv unter Elementardiät		Crohn-Kollektiv ohne Elementardiät
MIKRODISSEKTION	Pat.-Nr. 16	Pat.-Nr. 17	Pat.-Nr. 18
Zottenoberfläche mm^2	0,4948±0,1664 ±0,0347	0,3872±0,1404 ±0,0293	0,3869±0,0783 ±0,0167
Zottenhöhe/mm	0,6078±0,0895 ±0,0187	0,5516±0,1069 ±0,0223	0,5851±0,1188 ±0,0253
Breite oben/mm	0,2621±0,0872 ±0,0182	0,1966±0,0728 ±0,0146	0,2033±0,0576 ±0,0120
Breite basal/mm	0,3516±0,0890 ±0,0186	0,3517±0,1332 ±0,0278	0,2964±0,0611 ±0,0130
Kryptentiefe/mm	0,1518±0,0088 ±0,0023	0,1466±0,0225 ±0,0065	0,2209±0,0207 ±0,0055
Zottenhöhe durch Kryptentiefe	4,01	3,76	2,65
Zottenhöhe durch Breite basal	1,73	1,57	1,97
Zotten pro mm^2	20	23	21
Krypten pro mm^2	161	208	216
Krypten pro Zotten	8,05	9,04	10,30
Vergrößerung pro mm^2	9,90	8,91	8,13
Mitosen pro Krypte	3,70 ±0,95 ±0,30	3,13 ±1,13 ±0,40	4,64 ±1,03 ±0,32
HISTOLOGIE			
Epithelzellhöhe Zotte in /um	32,68±3,20 ±1,01	- -	28,50 ±4,06 ±1,44
Kryptzellhöhe /um	23,18±2,80 ±0,88	- -	17,86 ±2,56 ±0,81
Zellen/100 /um Zotte	21,09±1,64 ±0,49	- -	25,14 ±1,57 ±0,59
Zellen/100 /um Krypte	23,06±1,58 ±0,56	- -	24,60 ±1,35 ±0,43

Tabelle 7g Einzeldaten

Ergebnisse Mittelwert ± Standardabweichung ± S.E.M.

	Colitis ulcerosa-Kollektiv unter Elementardiät		
MIKRODISSEKTION	Pat.-Nr. 19	Pat.-Nr. 20	Pat.-Nr. 21
Zottenoberfläche mm^2	0,4926±0,1764 ±0,0328	0,4135±0,0926 ±0,0157	0,3465±0,0978 ±0,0188
Zottenhöhe/mm	0,6941±0,0930 ±0,0173	0,6126±0,0912 ±0,0154	0,5736±0,0860 ±0,0166
Breite oben/mm	0,1780±0,0742 ±0,0138	0,2325±0,0639 ±0,0108	0,1884±0,0386 ±0,0074
Breite basal/mm	0,3348±0,1247 ±0,0232	0,2862±0,0627 ±0,0106	0,2727±0,0522 ±0,0100
Kryptentiefe/mm	0,1829±0,0336 ±0,0073	0,1505±0,0192 ±0,0027	0,1502±0,0198 ±0,0041
Zottenhöhe durch Kryptentiefe	3,80	4,07	3,82
Zottenhöhe durch Breite basal	2,07	2,14	2,10
Zotten pro mm^2	20	27	24
Krypten pro mm^2	196	232	196
Krypten pro Zotten	9,80	8,59	8,12
Vergrößerung pro mm^2	9,86	11,18	8,30
Mitosen pro Krypte	3,11 ±0,60 ±0,20	3,40 ±0,84 ±0,27	- -
HISTOLOGIE			
Epithelzellhöhe Zotte in /um	34,20 ±6,36 ±1,92	35,34 ±2,56 ±0,81	36,73 ±3,80 ±1,27
Kryptzellhöhe /um	24,32 ±4,08 ±1,29	19,38 ±3,33 ±1,05	23,18 ±2,16 ±0,68
Zellen/100 /um Zotte	23,91 ±1,92 ±0,58	25,20 ±2,30 ±0,73	26,33 ±1,97 ±0,80
Zellen/100 /um Krypte	25,20 ±2,86 ±0,90	24,89 ±1,45 ±0,48	21,83 ±3,49 ±1,42

7.2. Tabelle 8

Tabelle 8a Ergebnisse (Einzeldaten) der Morphometrie nach Mikrodissektion

Vergleich: Sprue unbehandelt - Sprue glutenfrei

	Zottenoberfläche/mm^2	
Pat.-Nr.	unbeh.	glutenfrei
22,30	0	0,3912
23,31	0	0,2146
27,34	0	0
26,32	0	0,4582
33		0
24	0,1376	
25(=24)	0	
35		0
28	0	
29	0	

	Zottenhöhe/mm	
Pat.-Nr.	unbeh.	glutenfrei
22,30	0	0,2546
23,31	0	0,2369
27,34	0	0
26,32	0	0,3783
33		0
24	0,1179	
25(=24)	0	
35		0
28	0	
29	0	

	Kryptentiefe/mm	
Pat.-Nr.	unbeh.	glutenfrei
22,30	0,3588	0,3976
23,31	0,5816	0,2930
27,34	0,4337	0,4366
26,32	0,3801	0,2909

Tabelle 8a (Fortsetzung)

	Kryptentiefe/mm	
Pat.-Nr.	unbeh.	glutenfrei
33		0,3972
24	0,2873	
25(=24)	0,3996	
35		0,4047
28	0,3640	
29	0,5626	

	Breite oben/mm	
Pat.-Nr.	unbeh.	glutenfrei
22,30	ø	0,4229
23,31	ø	0,3055
27,34	ø	ø
26,32	ø	0,3415
33		ø
24	0,2868	
25(=24)	ø	
35		ø
28	ø	
29	ø	

	Breite basal/mm	
Pat.-Nr.	unbeh.	glutenfrei
22,30	ø	0,4720
23,31	ø	0,3165
27,34	ø	ø
26,32	ø	0,4240
33		ø
24	0,2868	
25(=24)	ø	
35		ø

Tabelle 8a (Fortsetzung)

	Breite basal/mm	
Pat.-Nr.	unbeh.	glutenfrei
28	Ø	
29	Ø	

	Vergrößerung pro mm^2	
Pat.-Nr.	unbeh.	glutenfrei
22,30	1	5,87
23,31	1	3,22
27,34	1	1
26,32	1	9,62
33		1
24	1,25	
25(=24)	1	
35		1
28	1	
29	1	

	Zotten pro mm^2	
Pat.-Nr.	unbeh.	glutenfrei
22,30	0	15
23,31	0	15
27,34	0	0
26,32	0	21
33		0
24	11	
25(=24)	0	
35		0
28	0	
29	0	

Tabelle 8a (Fortsetzung)

	Krypten pro mm^2	
Pat.-Nr.	unbeh.	glutenfrei
22,30	164	156
23,31	148	146
27,34	188	196
26,31	148	188
33		148
24	174	
25(=24)	111	
35		164
29	122	

	Mitosen pro Krypte	
Pat.-Nr.	unbeh.	glutenfrei
23,31	11,50	8,33
27,34	11,64	9,91
26,32	11,10	3,36
33		11,86
24		
25(=24)	11,00	
35		7,53
28	7,00	
29	11,00	
30		10,67

Tabelle 8b Ergebnisse (Einzeldaten) der Morphometrie am histologischen Schnitt

Vergleich: Sprue unbehandelt - Sprue glutenfrei

	Epithelzellhöhe Zotte/um	
Pat.-Nr.	unbeh.	glutenfrei
22,30	25,65	32,68
26,32	23,56	35,72
23	25,08	
24	28,77	
25(=24)	24,32	

Tabelle 8b (Fortsetzung)

	Epithelzellhöhe Zotte/ ,um	
Pat.-Nr.	unbeh.	glutenfrei
33		5,70
27	20,27	
28	19,76	
29	22,17	

	Kryptzellhöhe/ ,um	
Pat.-Nr.	unbeh.	glutenfrei
22,30	20,90	25,84
26,32	15,86	20,73
23	27,87	
24	21,44	
25(=24)	22,80	
33		22,80
27	23,49	
28	19,76	
29	28,03	

	Zellen/100 ,um Krypte	
Pat.-Nr.	unbeh.	glutenfrei
22,30	22,90	25,67
32		24,29
23	21,75	
24	23,56	
25(=24)	24,00	
33		24,33
27	23,00	
28	23,00	
29	21,80	

Zellen/100 ,um Zotte

unbehandelte Sprue: histologisch keine Zotten
Sprue glutenfrei: Nr. 30 23,33
Nr. 32 24,63

Tabelle 9 Ergebnisse (Einzeldaten) der in-vitro-Akkumulationsraten für radioaktiv markiertes L-Phenylalanin

Kontrollkollektiv (KK)		Morbus Crohn Ele.-D.		Colitis ulcerosa Ele.-D.		Sprue unbehandelt		glutenfrei	
Pat.- Nr.		Pat.-Nr.		Pat.-Nr.		Pat.-Nr.		Pat.-Nr.	
4	6,47	12	6,23	19	9,12	27	3,30	30	1,68
5	7,03	13	5,06	20	4,59	28	2,40	35	4,03
6	8,00	14	7,43	21	6,49				
(7	16,85)	16	5,48						
10	7,61								

7.4. Tabelle 10

Tabelle 10 Quantitative Enzymhistochemie am Schnitt: Zottenapikale und -basale V_{max}-Werte (Extinktionseinheiten) der einzelnen Patienten

	Kontrollkollektiv			Chron. entzündliche Darmerkrankungen unter Elementardiät		
	Pat.	apikal	basal	Pat.	apikal	basal
α-Glucosidase	Nr. 1	1,929	- 1,424	Nr. 11		1,967
	Nr. 6	2,011	- 1,131	Nr. 12	1,872	
	Nr. 9	1,619	- 2,092	Nr. 13	1,871	- 1,235
				Nr. 15	1,326	- 2,199
				Nr. 16	1,188	- 0,880
				Nr. 17	1,281	- 1,885
				Nr.21[u]	1,741	- 1,227
ß-Glucosidase	Nr. 1	1,853	- 0,651	Nr. 11	0,504	- 0,205
	Nr. 6	0,450	- 0,100	Nr. 12	0,972	-
	Nr. 9	0,557	- 0,635	Nr. 13	0,796	- 0,737
				Nr. 15	1,141	- 0,570
				Nr. 16	1,549	- 0,371
				Nr. 17	1,411	- 0,774
				Nr.21[u]	0,340	- 0,278
DPP IV (1)	Nr. 1	0,648	- 0,465	Nr. 11	0,248	- 1,553
	Nr. 6	1,271	- 0,623	Nr. 12	1,712	
				Nr. 15	0,721	- 0,616
				Nr. 16	0,435	- 0,510
				Nr. 17	0,521	- 0,577
				Nr.21[u]	0,415	- 0,350
DPP IV (2)	Nr. 1	5,296	- 4,667	Nr. 11	1,510	- 4,767
	Nr. 6	3,865	- 1,404	Nr. 12	1,968	
				Nr. 15	4,318	- 4,892
				Nr. 16	5,076	- 4,452
				Nr. 17	4,363	- 5,040
				Nr.21[u]	1,071	- 1,035

u = Colitis ulcerosa-Pat.

7.5. Vorbereitung des Krebs-Henseleit-Puffers zur in-vitro-Akkumulation von L-Phenylalanin

Krebs-Henseleit-Puffer:
Vorratslösung - für 3 Monate im Kühlschrank haltbar

1) 100 ml 4,5 % NaCL-Lösung
+2) 4 ml 5,75 % KCL-Lösung
+3) 1 ml 10,55 % KH_2PO_4-Lösung
+4) 1 ml 19,0 % $MgSO_4$-Lösung
+5) 3 ml 6,1 % $CaCL_2$-Lösung

Arbeitslösung - vor dem Versuch anzusetzen

aus der Vorratslösung 20 ml
+ 80 ml Aqua dest
+ 19 ml 1,3 % $NaHCO_3$-Lösung

Inkubationslösung

100 ml Arbeitslösung + 16,5 mg Phenylalanin (= 1mmolar)
+ 200 mg Glucose

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Riecken für die freundliche Überlassung des Themas und
Herrn P. D. Dr. med. Gutschmidt für die hilfreiche Betreuung meiner Arbeit, ebenso Frau Brunn, Frau Göring,
Herrn Dr. med. Emde und Herrn Dr. med. Zeitz für die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 19.6.1955 in Leipzig geboren als einziges Kind des Studenten Rudolf Weidner und seiner Frau Herta, geb. Jahnke

Im Dezember 1955 Umzug mit den Eltern nach West-Berlin.

Im Frühjahr 1962 Einschulung in die Evangelische Grundschule in Berlin-Steglitz.

Seit Frühjahr 1966 Besuch des humanistischen Goethe-Gymnasiums in Berlin-Wilmersdorf.

Im Dezember 1974 Bestehen des Abiturs.

Seit dem Sommersemester 1975 Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin.

Im Jahr 1979 Geburt unserer Tochter Constanze und Heirat mit Herrn Dr. rer. nat. Wolfgang Ribbe.

Im Dezember 1981 Staatsexamen und Approbation als Ärztin.

Seit Mai 1982 tätig als Assistenzärztin in der Kinderchirurgischen Abteilung der Chirurgischen Klinik des Klinikum Steglitz.

Ende Januar 1985 Geburt der Tochter Katharina.

Papyrus-Druck GmbH Berlin ☎ 3416451
Dissertationen